FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 THÈSE N° 33

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel VION

Diplômé de Dermatologie

Né le 31 mars 1936, à Cannes (Alpes-Maritimes)

Présentée et soutenue publiquement le 17 *décembre* 1968

Contribution à l'étude des dermatoses microbiennes et de leur traitement par un antibiotique local : la Gentamycine

*

A propos de 21 observations personnelles

Président : M. DEGOS, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538115_0003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel VION

Diplômé de Dermatologie

Né le 31 mars 1936, à Cannes (Alpes-Maritimes)

Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 1968

Contribution à l'étude des dermatoses microbiennes et de leur traitement par un antibiotique local : la Gentamycine

*

A propos de 21 observations personnelles

Président : M. DEGOS, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
à titre personnel.	Cabrol (Ch.)
—	Olivier (G.)
Anatomie et Cytologie path.	Delarue (J.)
à titre personnel.	Nezelof (Ch.)
—	Orcel (L.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Desgrez (P.)
—	Polonovski (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
à titre personnel.	Cartier (P.)
—	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	
à titre personnel.	Bourlière (F.)
—	Hartmann (L.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Djourno (A.)
—	Dognon (A.)
à titre personnel.	Kellershohn (L.)
—	Gougerot (L.)
—	Roucayrol (J.-Cl.)

	MM.
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histologie et Embryologie.	Coujard (R.)
—	Tuchmann-Duplessis (H.)
à titre personnel.	Racadot (J.)
Microbiologie	Fasquelle (R.)
Bactériologie et Virologie.	Tournier (P.)
à titre personnel.	Barbier (P.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
à titre personnel.	Lœper (J.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Malmejac (J.)
—	Parrot (J.)
à titre personnel.	Dejours (P.)
Physiologie et biolog. appl. aux sports	Scherrer (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	Fauvert (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	Coury (Ch.)
Hygiène et Médecine prév.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie médicale	Buge (A.)
—	Bricaire (H.)
—	Cornet (A.)
—	Housset (E.)
—	Laroche (Cl.)
à titre personnel.	Azerad (E.)
—	Bour (H.)

Pathologie médicale à titre personnel	
—	Brocard (H.)
—	Caroli (J.)
—	Facquet (J.)
—	Lambling (A.)
—	Launay (Cl.)
—	Payet (M.)
—	Perrault (M.)
—	Siguier (F.)
—	Worms (R.)
—	Bouvier (J.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et Thér. géné.	Maurice (P.)
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	Marche (J.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

Chaires de Cliniques :

	MM.
Cliniques :	
— cardiol. (Boucicaut) ..	Lenègre (J.)
— cardiol. (Broussais) ..	Soulié (P.)
— dermatol. (Saint-Louis).	Duperrat (F.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	Degos (R.)
— endocrinolog. (Pitié) ..	Decourt (J.)
— malad. infect. (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
à titre personnel.	Bastin (R.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne).	Delay (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	Pichot (P.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
neurolog. (Salpêtrière) .	Garcin (R.)
à titre personnel.	Lhermitte (F.)
— neuro-psychiatrie infant. (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
à titre person. (hématol.)	André (R.)
— —	Bousser (J.)
— —	Dreyfus (B.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Péquignot (H.) - *Hôtel-Dieu :* Bariety (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.); Conte (M.); Kourilsky (R.).	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	Domart (A.)
séméiol. méd. (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild).	Wolfromm (R.)
Cliniques :	
— d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
à titre personnel.	Giberton (A.)

	MM.
Cliniques :	
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— néphrologique (Necker).	Hamburger (J.)
à titre personnel.	Richet (G.)
—	Crosnier (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Royer (P.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Mozziconacci (P.)
— médicale infantile et de pédiat. sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— pédiatrie (Trousseau) .	Brissaud (H.)
à titre personnel.	Lesobre (R.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
Hygiène et Clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
à titre personnel.	Polonovski (Cl.)
Cliniques :	
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Brouet (G.)
à titre personnel.	Kreis (B.)
—	Meyer (A.)
— rééducation motrice ...	Grossiord (A.)
Electroradiologie	Ledoux-Lebard (M.)
—	Lefebvre (J.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
à titre personnel.	Fischgold (H.)
—	Tubiana (M.)
—	Cherigie (E.)
Cliniques :	
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Delbarre (F.)
— rhumatol. (Lariboisière).	Sèze (S. de)
— toxicologique (Fernand-Widal)	Gaultier (M.)

CHIRURGIE

Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Pathologie chirurgicale ...	Laurence (G.)
— ...	Kuss (R.)
— ...	N...
Path. chirur. à titre person.	Ramadier (J.)
Physiologie et path. obstét.	Morin (P.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .	Monsaingeon (A.)

Chaires de Cliniques :

Cliniques :	
— carcinolog. (Gustave-Roussy)	Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
à titre personnel.	Bréhant (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.); Baumann (J.) - *Cochin :* Léger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— thérap. chirur. (Vaugirard)	Roux (M.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Broussais)	Poilleux (F.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Saint-Louis) ..	Debeyre (J.)
Cliniques :	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ...	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)

	MM.
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	Cauchoix (J.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	Judet (R.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
à titre personnel.	Chigot (P.-L.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec).	Mathey (J.)
à titre personnel.	Gaudart d'Allaines (Cl. de)
— chir. et gynéc. (Broca).	Huguier (J.)

	MM.
— obstétric. (Baudelocque).	Lepage (F.)
— — (Saint-Antoine).	Merger (R.)
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié).	David (M.)
à titre personnel.	Lebeau (J.)
— ophtalmolog. (Cochin).	Brégeat (P.)
— — (Hôtel-Dieu).	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— stomatol. (Salpêtrière) .	Cernea (P.)
— urologique (Cochin) ..	Aboulker (P.)
— — (Necker) ..	Couvelaire (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	Gillot (Cl.)
Anatomie pathologique ...	Gouygou (Ch.)
Bactériologie	Christol (D.)
Bactériologie	Le Minor (L.)
Biochimie médicale : Cartier (P.); Gonnard (P.); Nordmann (J.).	
Chirurgie	Cerbonnet (G.)
Hématologie : Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.).	
Hygiène : Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.).	
Médecine légale : Ceccal (P.); Hadengue (A.); Fournier (E.).	
Médecine générale	Aussannaire (M.)
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Pédiatrie	Rossier (A.)
Physique médicale : Coursaget (J.); Gremy (F.); Pellerin (P.).	
Physiologie : Durand (J.); Girard (Fr.); Hugelin (A.).	
Stomatologie	Chaput (Mme A.)
Pharmacologie	Schmitt (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale ..... M. Rudler (J.) *pr. s. ch.*

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	Moricard (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	Schwartz (D.)
Néphrologie	Maxwell (M.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mme Forget (F.), Mlles Dumaitre (P.); Laurent (H.); Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mme Contet (J.); Mlles Durozoy (M.-F.); Roberge (D.); Le Quang Linh (G.); Reuge (M.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MIREILLE

Qui m'a orienté vers la dermatologie.

Compagne de tous les jours, avec tout mon cœur.

A MES PARENTS

Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance pour tous leurs sacrifices.

A MA FILLE

A MES GRANDS-PARENTS

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Robert DEGOS

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

A qui nous exprimons notre profond attachement pour son enseignement clinique clair, concis et toujours nuancé.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean CIVATTE

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et constamment guidé dans sa rédaction.

Qu'il reçoive l'expression de notre gratitude pour son enseignement de l'histopathologie cutanée, fait avec tant de limpidité et de cartésianisme au cours des séances du mercredi.

A Monsieur le Professeur Agrégé Robert TOURAINE

En témoignage de reconnaissance pour son précieux enseignement clinique, qui nous a apporté le savoir, la minutie, le goût de la recherche.

A Messieurs les Docteurs :

Michel FOUCHET et Louis POULET

Qui nous ont enseigné le sang-froid médical et le diagnostic de l'urgence chirurgicale.

Qui nous ont autorisé à expérimenter la gentamycine locale en chirurgie générale.

Qu'ils reçoivent nos remerciements les plus sincères.

A Messieurs les Docteurs :

E. LORTAT-JACOB - J. DELORT - J. GUILAINE

J. LÉPINE - G. BOIZARD - C. ALBERTINI

Nous remercions le Département Médical des Laboratoires Uni-Labo, *qui nous a fourni une large documentation ainsi qu'un lot de tubes de crème à la gentamycine*

INTRODUCTION

A la suite de la découverte d'un nouvel antibiotique à large spectre, nous avons été amenés à faire une revue des problèmes que pose l'utilisation d'un antibiotique local en dermatologie.

Dans un premier temps, nous essaierons de cerner les dermatoses microbiennes où prime le traitement local. Un aperçu sommaire sur les moyens de défense naturelle de la peau contre l'infection nous conduira à énumérer les facteurs favorisant cette infection et les différents germes qui la créent. Après un rappel des thérapeutiques classiques de ces pyodermites, nous présenterons ce nouvel antibiotique.

Il s'agit de la gentamycine, antibiotique fondamental, qui a rapidement pris place parmi les antibiotiques majeurs. VIC-DUPONT a parfaitement défini aux *Entretiens de Bichat* de 1968 [250], le rôle primordial et les indications cliniques de cet antibiotique. La largeur exceptionnelle de son spectre antibactérien nous autorise à en concevoir l'utilisation comme topique dans les pyodermites les plus diverses.

A priori, l'efficacité d'un tel topique est certaine, mais ne doit-on pas redouter l'apparition de sensibilisations cutanées survenant dans la lutte d'affections à pronostic bénin, nous interdisant par la suite d'utiliser cette arme contre des infections systémiques gravissimes ? Ne doit-on pas redouter la création de résistance bactérienne par l'utilisation locale *larga manu* de cet antibiotique ?

Par ailleurs, l'infection à prépondérance cutanée réclame souvent des traitements simples, anodins et peu onéreux. Quatre cents

ans avantJésus-Christ, HIPPOCRATE montrait que les ulcères et les plaies souillées devaient être lavés avec du vin ou du vinaigre plutôt que de l'eau, afin d'obtenir une guérison plus rapide et une cicatrisation de meilleure qualité. Nous réservons actuellement ces remèdes à d'autres fins. Nous disposons d'une panoplie d'antiseptiques et d'antibiotiques qui ont fait leur preuve. Que peut donc nous apporter la gentamycine en utilisation locale ?

Nous rappellerons brièvement les caractéristiques et les indications de la gentamycine en médecine interne. Une enquête détaillée de la littérature nous montrera les applications dermatologiques que l'on peut attendre. Nous conclurons en faisant la part de notre expérimentation clinique et en essayant de bien marquer la limite des indications de ce nouveau topique.

DERMATOSES MICROBIENNES DANS LESQUELLES PRIME LE TRAITEMENT LOCAL

Dans certaines conditions favorables, le revêtement cutané devient un milieu de culture adéquat aux germes microbiens pathogènes. Cette barrière, qui nous sépare du monde extérieur, est atteinte soit par voie interne, l'agent infectieux étant véhiculé par le sang, soit par voie externe, contact direct avec l'agent pathogène dont la pénétration se fait de dehors en dedans.

Les dermatoses survenant au cours d'infections générales (voie interne) réclament un traitement général. Parmi les dermatoses microbiennes à point de départ et à prédominance cutanée, nous mettons à part certaines infections dites spécifiques, dues le plus souvent à des bacilles (tuberculoses cutanées, érysipéloïde de Baker-Rosenbach, diphtérie cutanée...), auxquelles nous opposons des thérapeutiques spécifiques. Notre étude se restreint à la connaissance et au traitement des infections cutanées microbiennes où quatre notions dominent :

1° Leur grande fréquence, dans le tout venant d'une consultation de dermatologie.

2° Leur étiologie, où cinq types de germes prennent le dessus : staphylocoques, streptocoques, coliformes, proteus et *Pseudomonas æruginosa*.

3° L'atteinte strictement cutanée, sans défaillance de l'état général, donc de pronostic bénin.

4° Une thérapeutique antimicrobienne efficace, essentiellement locale.

Au total, ces affections entrent dans le cadre plus ou moins extensif des pyodermites.

Ces dermatoses pyogéniques peuvent être primitives ou bien secondaires venant se greffer sur une dermatose préexistante : c'est la surinfection.

Il serait satisfaisant pour l'esprit, mais illusoire en pratique, de présenter les pyodermites suivant leur agent causal, en dermites staphylococciques, dermites streptococciques, etc. L'aspect clinique est souvent monomorphe pour des germes différents et l'infection mixte n'est pas rare. Un critère anatomo-clinique nous paraît plus valable, en fonction de la zone histologique atteinte et de la pénétration possible par voie externe de l'antibiotique curateur. Nous proposons la classification suivante tirée des schémas de JADASSOHN, SCOLARI et A. TOURAINE [123, 222, 246].

I. — CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE DES DERMATOSES MICROBIENNES

1° LES EPIDERMITES MICROBIENNES

A) LES ÉPIDERMITES ÉRYTHÉMATO-SQUAMEUSES :

a) *Localisées :*

1) L'intertrigo-érythème
2) L'érythème fessier du nourrisson
3) Les complexes des plis, des lèvres, des paumes et plantes de GOUGEROT [98]

b) *Généralisées : érythrodermies :*

1) Erythrodermies de l'adulte de type érythémato-squameux ou œdémato-vésiculeux
2) La dermatite exfoliatrice de Ritter von Rittersheim
3) L'érythrodermie desquamative de Leiner-Moussous

B) Les épidermites pustulo-bulleuses :

a) *Les impétigos et nombreuses formes cliniques*

b) *Le pemphigus épidémique des nouveau-nés*

c) *La pustulose microbienne disséminée éruptive*

d) *Formes particulières :*

1) Le panaris superficiel
2) La perlèche
3) La fissure narinaire
4) La dermite fessière syphiloïde érosive de Sevestre et Jacquet

2° LES EPIDERMO-DERMITES

A) Les épidermo-dermites simples :

a) *L'eczéma microbien vrai*

b) *La dysidrose*

c) *Les parakératoses :*

1) Eczématides figurées
2) Eczématides pityriasiformes et psoriasiformes
3) Le placard de parakératose microbienne
4) Les parakératoses du cuir chevelu

B) Les épidermo-dermites hyperplasiques :

a) *Le granulome télangiectasique ou botriomycome*

b) *Les pyodermites végétantes humides : la maladie d'Hallopeau*

c) *Les pyodermites verruqueuses sèches*

C) Les épidermo-dermites ulcéro-nécrotiques :

a) *L'ecthyma et rupia microbien*

b) *La pyodermite ulcéro-végétante des mains*

c) *Les gangrènes infectieuses primitives :*

1) Gangrène foudroyante des organes génitaux
2) Gangrène insulaire bénigne
3) Gangrène aiguë par streptocoque hémolytique
4) Gangrène par le pyocyanique
5) Les gangrènes des enfants :
   a) La gangrène ombilicale
   b) La nécrose cutanée extensive du nourrisson
   c) Les gangrènes cutanées multiples des enfants

3° LES DERMITES MICROBIENNES

A) L'érysipèle

B) Les érysipélatoïdes staphylo-streptococciques

4° LES HYPODERMITES MICROBIENNES

A) Type érythème noueux

B) Type érythème induré de Bazin

C) Les abcès multiples profonds du nourrisson

5° LES ANNEXITES CUTANEES MICROBIENNES

A) Appareil pilo-sébacé

a) *Les folliculites aiguës :*

1) Folliculites superficielles :
   a) Les ostiofolliculites. L'impétigo de Bockhart
   b) Les folliculites des régions pileuses, du cuir chevelu et sycosis simple de la barbe
2) Folliculites profondes :
   a) L'abcès en bouton de chemise
   b) La folliculite narinaire
   c) L'orgelet

3) Folliculites avec périfolliculite et nécrose :
   a) Le furoncle
   b) La furonculose
   c) L'anthrax
   d) Panaris anthracoïde
   e) La staphylococcie maligne de la face

b) *Les folliculites chroniques :*
   1) Le sycosis hypertrophique de la barbe
   2) Folliculites à tendance atrophiante et épilante de Quinquaud
   3) Les acnés

B) L'appareil sudoripare :

a) *Les miliaires*

b) *Hidroadénites ou abcès tubéreux de l'aisselle*

C) Onyxis et périonyxis microbiens

II. — LES DERMATOSES SECONDAIREMENT INFECTEES

1° Les dermatoses prurigineuses sujettes à l'impétiginisation : eczémas, lichens, prurigos, gale, etc.

2° Les dermatoses érosives surinfectées : maladie de Durhing-Brocq, érythèmes polymorphes, ectodermoses, pemphigus, etc.

3° Les ulcérations chroniques : les ulcères variqueux, les épithéliomas ulcéreux, etc.

4° Les plaies traumatiques souillées, les incisions chirurgicales, les piqûres d'insectes, etc.

5° Les brûlures et les escarres.

III. — MOYENS DE DEFENSES FACTEURS FAVORISANT L'INFECTION CUTANEE

Burtenshaw a pu parler de la « stérilisation spontanée de la peau » [38]. Cette stérilisation se fait par plusieurs mécanismes de défense naturelle.

1° Contre les germes Gram positif (staphylocoques et streptocoques) :

Les streptocoques hémolytiques sont détruits par la pellicule acide qui recouvre la peau. Ce film imperceptible est essentiellement composé d'acides gras désaturés provenant du sébum, de la désintégration de la kératine et de la sueur. Nous signalons au passage, son pouvoir fungistatique.

Les staphylocoques pathogènes sont en partie inhibés par l'effet cumulatif de la dessiccation et des acides gras. Cependant, ils sont beaucoup plus résistants que les autres germes et nous ne serons pas étonnés de les voir être la cause de la majorité des infections du tégument.

2° Contre les germes Gram négatif (coliformes, proteus et *Pseudomonas æruginosa*) :

Ces germes réclament un certain degré d'hydratation pour survivre ou proliférer. Or, le simple écoulement de l'air sur une peau normale est suffisant pour provoquer le dessèchement et les condamner. Pillsbury écrit : « La dessiccation et non une stérilisation chimique semble être le facteur essentiel d'élimination des germes Gram négatif. [191] »

3° Les variations du pH :

Certaines variations physio-pathologiques du pH cutané expliquent aussi la possibilité de greffes infectieuses. D'un point de vue topographique, l'acidité baisse dans les aires où prédominent les glandes apocrines (pubis, aisselles), dans les territoires où l'éva-

poration se fait mal (plis profonds), dans les espaces à sudation profuse (régions de la séborrhée : thorax médian, trèfle facial de Hudelo, cuir chevelu). Tous ces sites sont le lieu de prédilection des parakératoses microbiennes.

4° La réaction inflammatoire :

Une fois la barrière superficielle franchie, intervient la réaction inflammatoire protectrice par phagocytose. Cette phagocytose est particulièrement efficace sur les staphylocoques et les coliformes, beaucoup moins sur les streptocoques et les bacilles pyocyaniques.

Ainsi, compte tenu de la connaissance de ces armes défensives physiologiques, un jour nouveau éclaire les facteurs favorisant l'infection cutanée.

1° Les facteurs locaux :

Les expositions répétées à l'eau, la macération, l'utilisation intempestive de détergents détériorent cette barrière protectrice. Les traumatisme réitérés, même minimes, la rupture de la continuité cutanée, comme les piqûres d'insectes, font le lit de la colonisation microbienne. Le manque d'hygiène, la négligence des débuts de récidives sont aussi des facteurs à ne pas omettre.

Enfin, on devra s'enquérir de foyers para-cutanés, refuges de germes : coryza, otite, fistule chroniques.

2° Les facteurs généraux :

Sur le plan du « terrain », on recherchera un fléchissement de l'immunité par surmenage ou troubles de la nutrition tels que diabète, éthylisme, avitaminoses, obésité ou inanition. En sens inverse, nous remarquons que les psoriasiques présentent un terrain particulièrement résistant aux infections.

IV. — LA FLORE BACTERIENNE NORMALE DE LA PEAU

La peau normale héberge un grand nombre de bactéries, qui sont des saprophytes, occasionnellement pathogènes et que l'on peut classer en deux types : les bactéries résidentes et les bactéries en transit.

1° Les bactéries résidentes :

Les grands plis et les orifices pilo-sébacés sont leurs sites d'élection. Ces bactéries, habituellement non pathogènes, forment des colonies stables et difficiles à déloger. Elles comprennent :

— des staphylocoques ;
— les propionibacterium ;
— et les corynebacterium.

Les plus communes sont les staphylocoques épidermidis ou albus. Le staphylocoque albus se différencie de son frère pathogène, le staphylocoque aureus, par le coagulase-test. Il est coagulase négative, mais sur certains terrains appropriés peut devenir pathogène, comme n'importe quel saprophyte [191].

Les propionibacterium sont presque toujours présents dans le sébum. On a longtemps cru qu'ils étaient la cause de l'acné juvénile (microbacille de la séborrhée d'Unna ou de Sabouraud).

Les corynebacterium ou « diphtéroïdes » forment des colonies minimes.

2° Les bactéries en transit :

Ce sont en général des germes pathogènes, véhiculés le plus souvent par les mains. Dans la majorité des cas, du fait des propriétés bactéricides de la peau, ces hôtes indésirables sont éliminés spontanément. Les deux conditions nécessaires et suffisantes pour qu'ils deviennent la cause d'une dermatose infectieuse sont :

a) Un approvisionnement continu, par exemple en atmosphère hospitalière ou à cause d'un coryza chronique.

b) Une défaillance des défenses naturelles de la peau [202].

V. — LA FLORE MICROBIENNE DES DERMATOSES INFECTIEUSES OU INFECTEES

En colligeant diverses études bactériologiques, on aboutit à la répartition suivante des germes pathogènes dans les pyodermites :

Les cocci Gram positif :

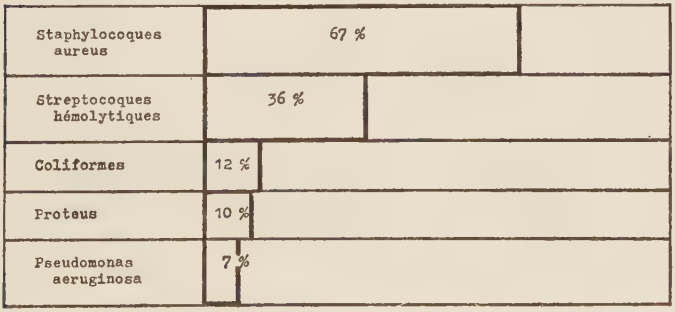
— Les staphylocoques ..... 70 % ± 20 %
— Les streptocoques ..... 20 % ± 10 %

Les bacilles Gram négatif :

— Les coliformes ..... 10 % ± 3 %
— Les proteus ..... 7 % ± 2 %
— *Pseudomonas æruginosa* ..... 5 % ± 2 %

Le *Tableau I* nous montre la statistique établie par Livingood [146] sur 710 prélèvements. Ne soyons pas surpris que le total des pourcentages soit de 132 %. Ceci signifie que l'auteur a rencontré près de 30 % d'infections mixtes, dont la plupart étaient strepto-staphylococciques. Le taux d'infections mixtes varie de 10 % à 40 % suivant les publications.

Tableau I : Répartition des germes pathogènes dans les pyodermites, d'après Livingood (710 cas)



A) Les staphylocoques (70 % ± 20 %)

Ce sont des cocci aérobies, Gram positif, saprophytes de la peau dans les formes épidermitis et albus. Exceptionnellement, le staphylocoque albus est pathogène, mais le staphylocoque aureus

l'est toujours : c'est le staphylocoque doré. Leurs gîtes de prédilection sont la muqueuse nasale et les orifices pilo-sébacés.

Quatre particularités pratiques doivent attirer notre attention sur le staphylocoque doré :

1° Il est Chapman positif, c'est-à-dire qu'il fermente le mannitol.

2° Il secrète entre autres :
- — Une coagulase provocatrice de thromboses septiques.
- — Une toxine nécrosante (formation du bourbillon du furoncle). antigénique et permettant la pratique de patch-tests, dénonçant une hypersensibilité éventuelle.

3° Il présente une grande variabilité de virulence.

4° Il montre une grande variabilité de résistance vis-à-vis des antibiotiques (en particulier aux pénicillines), surtout en milieu hospitalier (staphylocoque d'hôpital).

Les lésions cutanées qu'il provoque sont trop connues pour que nous nous y attardions :
- — Folliculites superficielles et profondes.
- — Impétigo staphylococcique, classiquement de type Bockhart.
- — Pemphigus épidémique des nouveau-nés.
- — Pyodermites végétantes et botriomycomes.
- — Furoncles et anthrax, hidrosadénites.
- — Panaris, onyxis et périonyxis.

Enfin, la gomme staphylococcique qui est une hypodermite d'origine interne.

Un bilan général des staphylococcies cutanées nous montre leur tendance à se localiser et à entraîner des nécroses tissulaires, ainsi que des suppurations. Ces dermatoses très contagieuses sont récidivantes dans 25 % des cas. Ce caractère récidivant devra toujours faire rechercher un diabète latent.

B) Les streptocoques (20°/₀ ± 10 °/₀)

Ces germes cocci aérobies, Gram positif, n'ont pas d'affinité particulière pour les annexes du tégument. Les deux types pathogènes les plus souvent rencontrés sur la peau sont le streptocoque

bêta-hémolytique groupe A et. dans une moindre mesure, le streptocoque fæcalis groupe D ou entérocoque. Nous avons vu que ces bactéries ne résistent pas à l'acidité naturelle de la peau. Elles réclament donc pour proliférer une lésion préexistante.

Leur rôle a bien été étudié en dermatologie par l'Ecole française avec :

— Balzer dans l'impétigo et l'ecthyma.

— Milian dans les parakératoses.

— Gougerot, dans ses « complexes des plis », où il insistait déjà sur la fréquence des associations bactério-mycosiques.

— Degos, dans les érythrodermies et les hypodermites streptococciques [60].

Rappelons que le streptocoque est la cause d'infections systémiques à manifestation cutanée, comme l'érysipèle, la scarlatine... Au total, l'infection streptococcique a une tendance invasive (streptokinase, streptodornase, hyaluronidase), sans nécrose tissulaire. De contagiosité faible, le streptocoque développe peu de résistance aux antibiotiques et ne pose pas de problèmes thérapeutiques difficiles.

C) Coliformes, proteus et pyocyanique

Un certain nombre de caractéristiques communes rapprochent naturellement ces germes. Tous bacilles, Gram négatif, ils sont des composants de la flore intestinale habituelle. Ils résistent aux antibiotiques communs. Leur essor actuel et leur devenir pathogène sont considérables, du fait de l'utilisation *larga manu* de ces mêmes antibiotiques. En pathologie interne, ils affectent les mêmes organes : infections intestinales, urinaires et septicémies gravissimes. Sur le tégument, ils ne résistent pas au dessèchement produit par le simplement écoulement de l'air. Pour coloniser l'épiderme, ils demandent un exsudat permanent, donc une lésion préalable.

1° Les coliformes (10 % ± 3 %)

Il est de coutume de regrouper sous cette terminologie trois types de germes voisins : les colibacilles, les *Ærobacter ærogenes* et les klebsielles. Ils font partie de la vaste famille des entéro-

bactéries. Germes de surinfection, ils ne donnent pas de lésions spécifiques. Leur association fréquente avec un streptocoque est à noter. Duperrat insiste sur leur présence souvent insoupçonnée dans une pyodermite [71]. Une étude récente de B. Kance fait le point sur les infections cutanées dues à *Ærobacter ærogenes* [132].

2° Les proteus (7 %-2 %) :

On décrit quatre variétés, dominées par *Proteus mirabilis* (80 %) et *Proteus vulgaris*. Il est un germe de surinfection, quoique Winslow lui ait attribué six cas de botriomycomes. Nativelle, Sacquepée ont souligné sa présence dans les plaies de guerre [214]. Nous en verrons l'importance dans l'ulcère variqueux. La septicémie à proteus se développe la plupart du temps à partir d'une plaie variqueuse, compliquée de phlébite [240]. Beurey en a signalé un cas tout récemment [18].

3° Le Pseudomonas æruginosa (5 %-2 %) :

Par le pus bleu verdâtre qu'il engendre, ce germe est plus connu sous le nom de bacille pyocyanique. Ce bacille connaît un essor dermatologique qui réclame quelques commentaires.

Deux raisons physio-pathologiques expliquent en partie cela. D'une part, ce germe est résistant à la plupart des antibiotiques, et d'autre part, il sécrète une pyocyanase bactéricide, premier antibiotique historique [81]. Cette pyocyanase est active sur les quatre types de germes que nous venons d'étudier, ainsi que sur d'autres germes, pneumocoques, gonocoques, salmonelles, brucelles. L'apparition de ce pus coloré dans les plaies de guerre n'était-il pas considéré comme un signe de bon aloi, car il éliminait tout risque de gangrène gazeuse. On conçoit que toute infection durable, traitée par un antibiotique banal, va devenir un milieu de choix pour la prolifération du pseudomonas. C'est l'infection secondaire, avec son pus typique, odeur fleur de tilleul, favorisée par une forte hydratation, l'alcalinité et les pansements occlusifs.

Mais J.H. Hall et coll. montrent combien est ignorée, dans la littérature dermatologique, l'importance des infections primaires du pyocyanique [108].

Assez souvent accompagné d'un périonyxis, le « green nail syndrome » de Goldman et Fox est sa première victime. Il atteint de préférence les sujets dont les mains séjournent anormalement longtemps dans un milieu aqueux. Un *Candida albicans,* un aspergillus peuvent coexister avec le pseudomonas.

Le pied d'athlète avec sa « toe web infection », sa couenne épaisse et blanche, siégeant au fond d'un pli inter-orteils, sa sérosité claire ou verdâtre, serait provoqué par lui. Trente-six prélèvements se sont révélés positifs sur 97 cas, soit 37 % [108].

L'otite externe dans 70 % des cas serait due au pyocyanique.

Enfin plus classiquement. l'*Ecthyma gangrenosum* de Ehlers est une lésion quasi pathognomonique de la septicémie à bacilles pyocyaniques. Il survient en général aux deux âges extrêmes de la vie, presque toujours en milieu hospitalier, sur des terrains débilités : enfants prématurés, hypotrophiques, malformés ou malades atteints d'affections graves telles que leucoses, grandes brûlures et le plus souvent soumis à une antibiothérapie massive. La lésion élémentaire de l'*Ecthyma grangrenosum* est une lésion isolée. C'est d'abord une vésicule claire avec un halo érythémateux. Elle devient lactescente, plus souvent hémorragique. Puis une ulcération lui succède, à base nécrotique et infiltrée.

Nous ne pouvons terminer cette revue des dermo-épidermites microbiennes sans omettre l'érythrasma, qui est dû à *Nocardia minutissima.*

VI. — LES TRAITEMENTS CLASSIQUES DES PYOCOCCIES CUTANEES

Un traitement général s'imposera dès que la lésion sera trop profonde. On recherchera avec soin les causes favorisantes, tant locales que générales.

L'essentiel consistera en un traitement local, où quelques règles fondamentales doivent être rappelées :

— Hygiène de la peau entretenue par des savons acides.

— Eviter les pansements humides, qui favorisent l'extension des lésions, comme les pommades grasses.

— Au niveau de la barbe, on interdira le rasoir à lame, pour conseiller le rasoir électrique.

— Les bulles seront ouvertes et disséquées avec des ciseaux flambés.

— Les croûtes seront éliminées par des compresses humides imprégnées d'eau boriquée, maintenues dix à quinze minutes. Si elles forment carapace, on utilisera une vaseline salicylée à 5 ou 10 %, ou de l'huile d'amande douce, à garder la nuit.

— Un suintement sera atténué par de l'eau Dalibour faible, mieux par des tamponnements avec une solution de nitrate d'argent à 5 %.

Sur le plan strictement antimicrobien, nous disposons des antiseptiques et des antibiotiques.

1° Les antiseptiques :

Les plus efficaces sont les colorants en solution dans de l'alcool à 66°. Nous citerons l'éosine, le violet de gentiane, le vert de méthyle, la fluorescéine, l'iode. Certaines solutions spécialisées plus commodes, car incolores, sont en général moins actives. On peut encore utiliser l'antiseptique incorporé à une pâte, telle la fameuse pâte Dalibour. Signalons l'activité remarquable de l'acide acétique à 1 %, du vinaigre ou bien de la solution de Dakin sur les dermites à pyocyaniques.

2° Les antibiotiques :

Il est de coutume de n'utiliser à la peau que ceux dont on ne se sert pas en médecine interne, d'une part pour éviter le risque de sensibilisation, d'autre part parce que les antibiotiques dermatologiques ont souvent une toxicité qui interdit leur usage interne.

Les pommades les plus usitées sont :

— l'auréomycine à 3 % ;

— la néomycine à 3,5 % ;

— la framycétine ;
— la bacitracine ;
— l'érythromycine ;
— et la polymyxine B, en solution à 0,1 % ou 1 %, particulièrement efficace dans les infections à *Pseudomonas æruginosa*.

Nous rejetons formellement les pommades à base de pénicilline, streptomycine, chloramphénicol et sulfamides, car elles sont pourvoyeuses dans une grande proportion de dermites de sensibilisation.

Deuxième partie

LA GENTAMYCINE EN MEDECINE INTERNE

Dès sa découverte, la gentamycine s'est imposée comme un antibiotique de premier plan du fait de son large spectre, couvrant toutes les « bactéries-problèmes » : staphylocoques, entérobactéries et *Pseudomonas æruginosa*.

I. — ORIGINE

La gentamycine est un antibiotique découvert en 1963 par M.J. Weinstein (U.S.A.). Elle est obtenue par la fermentation de deux microorganismes du genre microspora (*M. purpurea* et *M. echinospora*) de couleur gentiane, d'où le choix étymologique de genta (gentiane) mycine (champignon).

II. — PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La gentamycine est constituée par trois isomères très voisins (fractions C1, C1a et C2), qui sont des pseudo-oligo-saccharides ou amino-glucosides, de faible poids moléculaire (environ 425). La formule développée hypothétique de la gentamycine la rapproche des autres oligo-saccharides : néomycine, kanamycine, streptomycine, framycétine, paromomycine et viomycine.

Du point de vue physique, c'est une poudre blanche, amorphe, inodore, soluble dans l'eau, thermostable (plus d'une heure en autoclave). Elle est utilisée en clinique sous forme de sulfate, commercialisée en France sous la forme injectable, en ampoules autocassables de 2 ml contenant 40 mg de produit.

III. — METABOLISME GENERAL DE LA GENTAMYCINE

La gentamycine a une activité maximale en milieu alcalin. Ce pouvoir est multiplié par 16 quand le pH passe de 6 à 8,5. L'antibiotique se fixe peu sur les protéines sériques (25 à 30 %). Son absorption intestinale est quasi nulle (0,2 %). Chez un sujet à fonction rénale normale, après une injection intra-musculaire, le pic sérique maximal est atteint en une demi-heure à une heure. Ce pic peut être évalué quantitativement et avec une certaine approximation par la formule suivante :

$$\text{microgrammes/ml} = 5 \times \text{mg/kg}$$

La dose moyenne utilisée étant de 1 mg/kg, donne un pic sérique de 5 mcg/ml. Un taux significatif se maintient six à douze heures, ce qui justifie deux à trois injections par vingt-quatre heures.

Elimination :

L'élimination est quasi toute urinaire, par filtration glomérulaire, sous la forme d'un produit actif. La concentration de l'antibiotique est très augmentée dans les urines (jusqu'à 50). D'où cette première remarque : pour une infection de l'arbre urinaire, la dose utile sera très faible ; par exemple 0,5 mg/kg, renforcée par une alcalinisation des urines.

Une très faible élimination biliaire, mais en milieu fortement alcalin, explique sans doute l'efficacité de la gentamycine dans la thérapeutique des infections biliaires.

Au point de vue de la tolérance, il est nécessaire d'avoir une fonction rénale intacte. Dans le cas contraire, on risque une accumulation de produit dans le sang avec des dangers d'atteinte de la huitième paire crânienne.

Diffusion :

La diffusion du produit est égale ou légèrement inférieure à la concentration sérique dans les divers organes, excepté dans le liquide céphalo-rachidien. Les méninges saines seraient mal traversées, mais il n'en serait pas de même sur des méninges pathologiques : le taux de concentration serait environ la moitié de celui du sérum, impliquant une posologie supérieure dans le traitement des méningites.

IV. — TOXICITE EXPERIMENTALE

A) Toxicité aiguë

La DL50 (rat, souris, chien) est la suivante en fonction des voies d'introduction :

— sous-cutanée ..... 485 mg/kg
— intra-péritonéale .... 430 mg/kg
— intra-veineuse ..... 75 mg/kg
— orale ..... 9.050 mg/kg (J. Black et coll.)

La dose thérapeutique étant en général de 1 mg/kg, on voit que les DL50 sont nettement supérieures. La gentamycine est donc peu toxique.

B) Toxicité chronique

On a noté des cas d'ataxie chez le chat, pour des doses de 50 à 200 mg/kg/j pendant huit semaines. Cette ototoxicité est bien inférieure à celle que l'on obtient avec la streptomycine et la kanamycine [85].

C) Tératologie

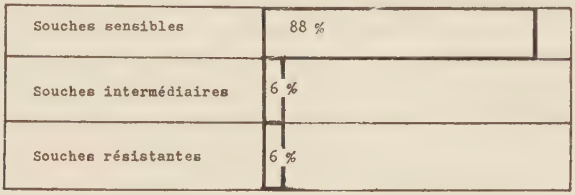
Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études faites chez le rat et chez le lapin. Mais étant donné que l'introduction en thérapeutique de molécule nouvelle peut comporter des risques, on déconseillera l'emploi de la gentamycine chez la femme enceinte, sauf nécessité absolue.

V. — ETUDE ANTIBACTERIENNE « IN VITRO » DE LA GENTAMYCINE

1) Spectre

Tirés d'une étude du laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard, les *Tableaux II* et *III* faits sur toutes les souches isolées durant l'année 1967, soit 1.132 souches, donnent les diagrammes suivants [36] :

TABLEAU II



A propos du *Tableau II*, on doit signaler que tous les sujets chez qui l'on a fait les prélèvements bactériologiques étaient atteints de maladies graves, ayant déjà reçu pour la plupart de nombreux cocktails d'antibiotiques. D'autres statistiques sont beaucoup plus optimistes sur le nombre de germes sensibles à la gentamycine. Nous citerons l'étude du laboratoire de TROUSSEAU, qui sur 253 souches isolées n'en trouve que 2,4 % de résistantes.

En ce qui concerne le *Tableau III*, des commentaires s'imposent :

1° *Les staphylocoques :* 263 souches. 258 sensibles, soit 98 %, 4 intermédiaires, une résistante.

Seules rifamycine et pristinamycine ont une activité égale.

Nous notons l'inefficacité totale de la pénicilline G et celle toute relative des pénicillines semi-synthétiques et des céphalosporines.

2° *Les streptocoques :* sur 84 souches, 18 % sont sensibles à la gentamycine. Cette sensibilité est de 1/3 pour les streptocoques hémolytiques du groupe A. Cette résistance va de pair avec celle des autres oligosaccharides. Les deux antibiotiques les plus efficaces sont l'érythromycine (83 %) et la spiramycine (84 %).

3° *Les entérobactéries* (colibacilles, salmonelles, proteus, providencia, klebsielles, enterobacter et serratia) : sur 636 souches, la

gentamycine est le seul antibiotique actuellement connu, actif sur plus de 90 % de ces germes, excepté sur providencia (68 %) où il est pourtant le plus efficace devant l'acide nalidixique.

4° Le *Pseudomonas æruginosa :* 87 % des souches sont sensibles à la gentamycine, alors que 100 % le sont à la colistine.

Tableau III : Spectre de la Gentamycine.
Pourcentage de germes sensibles

Staphylocoques	98 %	
Streptocoques	18 %	
Colibacilles	99 %	
Proteus	97 %	
Providencia	68 %	
Klebsiella	99 %	
Enterobacter	100 %	
Serratia	100 %	
Pseudomonas aeruginosa	87 %	
Alcaligenes denitrificans	5 %	
Moraxelles	100 %	

En prenant les germes qui posent de graves problèmes de résistance en médecine interne et en comparant l'activité des divers antibiotiques, on obtient les *Tableaux IV* et *V,* où l'on note l'intérêt considérable de la gentamycine.

2) Autres germes sensibles à la gentamycine

La gentamycine est active sur tous les autres cocci (pneumocoques, gonocoques, méningocoques), ainsi que sur les listeria, les ristella, les pasteurelles, les shigelles, les ærobacter et les rickettsies.

TABLEAU IV : 263 souches de staphylocoques dorés. Sensibilité comparée de divers antibiotiques [36]

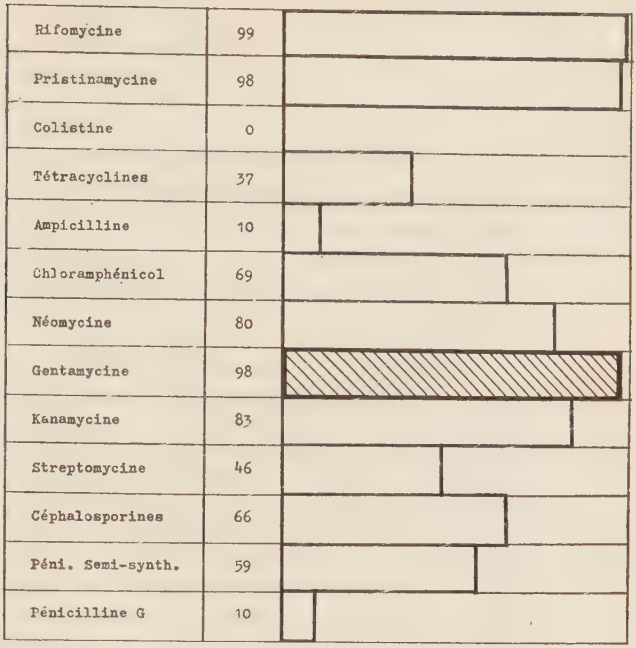


TABLEAU V

	Proteus (247)	Providencia (34)	Klebsielles (123)	Serratia (41)	Pyocyaniques (96)
gram	62	50	52	85	3
listine	3	3	95	20	100
loramphénicol	31	0	20	12	0
tracyclines	3	0	23	0	4
ntamycine	97	68	99	100	87
namycine	38	24	53	20	1
reptomycine	41	0	20	7	25
phalosporines	29	0	22	0	1
picilline	30	3	2	3	2
nicilline G	30	0	0	0	0

Par ailleurs, certains hémophiles, dont *Hemophilus influenzæ*, certaines nocardii, dont *Nocardia minutissima*, sont détruits par la gentamycine.

Elle serait active *in vitro* sur *Mycobacterium tuberculosis*, mais à des doses énormes, qui ne donnent aucune possibilité d'application pratique.

Elle est inactive sur les spirochètes, en particulier sur le tréponème pâle, ainsi que sur les levures et les fungi filamenteux.

En résumé, la gentamycine possède un spectre particulièrement étendu, qui en fait l'antibiotique idéal. Mais on doit se rappeler que les autres oligosaccharides avaient dès leur découverte suscité des espoirs, qui furent déçus par l'apparition de résistances (voir *Tableaux IV* et *V*, à propos de la streptomycine, de la kanamycine et de la néomycine). En sera-t-il de même pour la gentamycine ?

3) Activité bactéricide de la gentamicine

Les activités bactériostatique et bactéricide de la gentamycine ont été recherchées et comparées par de nombreux auteurs. Elles se sont révélées extrêmement proches. La gentamycine doit donc être classée dans les antibiotiques bactéricides.

Il est à noter qu'aucun antagonisme n'a été constaté avec les autres antibiotiques. Mieux, la gentamycine présente une synergie considérable associée à l'ampicilline. Buré signale que, dans 9 cas, l'association était cent fois plus efficace que le plus actif des deux antibiotiques [36]. Cette synergie n'est d'ailleurs qu'un cas particulier de la synergie qui unit les pénicillines aux amino-glucosides.

4) Résistance bactérienne à la gentamycine

Avec toutes les réserves qui s'imposent quant à son devenir, la résistance bactérienne à la gentamycine semble être celle qui s'établit avec le plus de lenteur par rapport aux autres antibiotiques.

Un rappel sommaire sur la résistance bactérienne doit être fait. Cette résistance peut s'établir de deux manières :

1° La résistance chromosomique :

Elle représente environ 10 % des résistances cliniques observées. Elle est due à un mutant. Elle peut être obligatoire, facultative ou multiple.

En ce qui concerne la gentamycine, tout porte à croire que la résistance apparaît par échelons successifs. Or, la fréquence de ces mutations est extrêmement faible, d'où la chance minime de voir apparaître en clinique un mutant à taux élevé.

Bien que la gentamycine ait un taux de toxicité dix à vingt fois moindre que les autres amino-glucosides, elle présente avec eux une « résistance croisée unidirectionnelle » : toute souche résistante à la gentamycine l'est aux autres amino-glucosides, l'inverse est facultatif.

2° La résistance extra-chromosomique :

Elle représente la majorité des résistances microbiennes, en particulier aux oligosaccharides. De découverte récente (1955), cette résistance est induite par un déterminant intra-cytoplasmique, nommé facteur R, capable de passer d'une bactérie à une autre, lui conférant cette sorte d'immunité. Ce passage se fait par contact direct, c'est la conjugaison, ou par l'intermédiaire d'un bactériophage, c'est la transduction.

Y.A. Chabbert souligne que « l'intérêt majeur de la gentamycine est son activité dans les cas où existe une résistance extra-chromosomique aux amino-glucosides et rien ne permet d'affirmer que l'on verra apparaître dans les années à venir une résistance extra-chromosomique à la gentamycine » [44].

Cependant D.H. Smith, dans une étude du facteur R à propos de cinq oligosaccharides, note que sur 20 souches étudiées, 11 présentent une résistance extra-chromosomique à la gentamycine transférable. Ces 11 souches étaient résistantes à la viomycine. Un élément extra-chromosomique commun conférait donc la résistance à la gentamycine et à la viomycine [227].

Au total, la résistance chromosomique à la gentamycine est minime, et la résistance extra-chromosomique si elle existe n'a pas encore fait la preuve de son importance en clinique. L'avenir de la gentamycine reste tout de même suspendu à ce problème.

VI. — TOLERANCE CLINIQUE DE LA GENTAMYCINE

L'injection intra-musculaire de la gentamycine est indolore. Aucun clinicien ne signale de troubles digestifs, ni d'atteinte du tissu hématopoïétique. En ce qui concerne la possibilité d'effets de sensibilisation, nous abordons ce problème avec plus de détails dans la partie suivante purement dermatologique. Notons tout de suite qu'ils semblent insignifiants.

Du fait d'accidents bien connus dus aux amino-glucosides sur le rein et l'appareil auditif, les expérimentateurs ont particulièrement étudié la gentamycine dans ce sens.

1) Tolérance rénale

Certains auteurs ont noté une protéinurie passagère, une élévation transitoire du taux de l'urée sanguine, en général chez des sujets âgés ayant reçu de fortes doses journalières (4 mg/kg/j). A l'opposé, la gentamycine a été utilisée chez des insuffisants rénaux, voire des anuriques, sans entraîner d'aggravations. Mieux, des malades soumis à une polyantibiothérapie avec gentamycine comportant, en outre, un autre antibiotique néphrotoxique (vancomycine, colistine), ont développé une insuffisance rénale et la poursuite du traitement par la gentamycine seule a à chaque fois été possible [250 *b*].

La gentamycine n'est donc pas toxique pour le rein, mais nous verrons qu'elle doit être utilisée avec certaines précautions chez les insuffisants rénaux comme tous les antibiotiques éliminés par le rein.

2) Ototoxicité

Les études faites chez l'animal avaient montré que seule la branche vestibulaires de la huitième paire pouvait être atteinte par la gentamycine.

— *Atteinte cochléaire :* chez l'homme, on ne trouve que quelques cas de surdités bilatérales non subjectives, seulement révélées par audiogramme, le plus souvent réversibles.

— *Atteinte vestibulaire :* des essais à des doses importantes ont été faits aux U.S.A. Les effets secondaires néfastes se développent pour des traitements prolongés, toujours au-delà de la première semaine de traitement jusqu'à quinze jours après son arrêt. Ils consistent en bourdonnements d'oreille, vertiges, au maximum ataxie. L'atteinte nerveuse est bilatérale et, dans la majorité des cas, réversibles. Les facteurs favorisants sont l'âge et l'insuffisance rénale.

Il semble qu'il ne faille pas dépasser la concentration sérique de 10 mcg/ml pour ne pas léser la branche cochléaire du nerf auditif (dose thérapeutique usuelle = 5 mcg/ml). Tout porte à croire que serait toxique l'accumulation de pics sériques réitérés et successifs dépassant le seuil dangereux.

On peut donc dire qu'aux doses thérapeutiques, en se conformant aux règles d'usage chez les insuffisants rénaux, les auteurs français n'ont pratiquement pas observé d'accidents toxiques sur la huitième paire par utilisation de la gentamycine.

VII. — INDICATIONS CLINIQUES DE LA GENTAMYCINE

1) Urologie

L'utilisation de la gentamycine dans les infections du tractus urinaire représente la majorité des publications. La gentamycine est active sur tous les germes retrouvés habituellement dans ces infections et suffisamment concentrée par le rein pour que des doses minimes (0,5 mg/kg/j) aient des effets spectaculaires [69].

2) Pneumologie

Si la gentamycine est efficace sur la plupart des pneumopathies aiguës bactériennes non tuberculeuses, elle trouve aussi une indi-

cation dans les surinfections des broncho-pneumopathies chroniques. Sa bonne tolérance permet de renouveler des cures éventuelles [31]. Les trachéotomisés, sujets à la polyinfection, pourront bénéficier de son action [62].

3) Gastro-entérologie

Deux indications méritent d'être retenues : ce sont les infections des voies biliaires et du tube digestif à germes Gram négatif. Signalons que des auteurs étrangers ont utilisé la gentamycine par voie orale, dans des infections digestives graves du nourrisson (toxicoses), mais la dose efficace doit être au moins dix fois celle de la posologie habituelle. Cette forme orale n'est pas commercialisée en France [68, 188].

4) Méningites et méningo-encéphalites

Les infections septiques à germes Gram négatif ont favorablement réagi à la gentamycine, à des doses doubles de la dose normale (2 à 5 mg/kg/j).

5) Infections graves et septicémies

Sur 320 infections sérieuses, dont une large proportion avaient déjà reçu d'autres antibiotiques, 79 % ont retiré un résultat favorable d'un traitement par la gentamycine. Le même résultat a été obtenu dans 103 septicémies [250 *b*]. En raison de son action bactéricide sur la plupart de germes Gram négatif et sur les staphylocoques, la gentamycine est l'antibiotique de choix des infections polymicrobiennes et des infections graves à germe indéterminé ou résistantes aux autres antibiotiques.

Pour Vic-Dupont, qui en fait un antibiotique majeur, souvent exclusif, les indications de la gentamycine doivent être strictes :

« *a*) L'utilisation de la gentamycine doit être réservée aux infections dues à des germes qui présentent une sensibilité exclusive à cet antibiotique, ou après échec ou contre-indication des autres produits disponibles.

b) A effet présumé égal sur un germe donné, il paraît sage de choisir un antibiotique ou une association d'antibiotiques ne comportant pas la gentamycine.

c) La gentamycine doit être préférée dans les infections sévères et discutée dans les autres.

d) Dans le souci de préserver une efficacité précieuse, la gentamycine n'a pas sa place dans les traitements systématiques. [250 *b*] »

6) Les brûlés

En dehors des problèmes de réanimation qui sont l'essentiel du traitement des grands brûlés, un facteur important demeure : l'infection, quelles que soient l'étendue et la profondeur des brûlures. Stone a montré qu'elle était toujours la cause principale de décès, essentiellement par la septicémie à *Pseudomonas æruginosa* [236].

Stone et collaborateurs, dans de nombreuses publications, ainsi que d'autres auteurs, ont montré l'action bénéfique obtenue par la gentamycine utilisée par voie locale et générale. Que les brûlures soient mineures, moyennes ou étendues, ils préconisent toujours le même traitement local. Le traitement interne est réservé aux grands brûlés [229 à 236, 206, 163].

Toute brûlure, dans les heures qui suivent sa production, est la proie d'une infection multibactérienne où se mêle presque toujours le pyocyanique. Après nettoyage avec les antiseptiques usuels ou abstention, les auteurs appliquent une pommade à base de vaseline avec 0,1 % de sulfate de gentamycine, qu'ils recouvrent d'une gaze stérile. Le pansement est renouvelé tous les jours.

Les résultats sont spectaculaires. Non seulement la gentamycine est bactéricide pour la plupart des germes et vient vite à bout de l'infection, mais elle semble inhiber ou neutraliser la production de substances toxiques au sein de la brûlure par un mécanisme inconnu et qui sont la cause de la toxémie secondaire qui guette tout brûlé. Par ailleurs, la gentamycine locale favorise l'élimination des escarres, empêche la croissance excessive du tissu de granulation, favorise la production d'un tissu apte à recevoir une greffe

dans les plus courts délais. La connaissance du pansement pro-inflammatoire de R. Vilain, nous laisse à penser qu'il y a synergie d'action dans l'association vaseline-gentamycine.

Dans le cas des grands brûlés, une couverture antibiotique s'impose. Or, ces polyinfectés, hypoprotidémiques, sont en majorité en insuffisance rénale à la phase aiguë de la maladie. La gentamycine par son large spectre, sa bonne tolérance est donc l'antibiotique tout indiqué, en particulier vis-à-vis de la colistine à spectre restreint, aussi efficace sur le bacille pyocyanique, mais combien dangereuse pour ce rein amoindri.

En somme, nous avons isolé ce problème du traitement des brûlés pour diverses raisons. D'une part, pour montrer que la gentamycine était vraiment l'antibiotique salvateur des brûlés. D'autre part, pour préciser les modalités techniques d'utilisation de l'antibiotique. Enfin, ce paragraphie tient lieu de transition entre la médecine interne et la dermatologie.

VIII. — UTILISATION DE LA GENTAMYCINE INJECTABLE EN DERMATOLOGIE

1) Syndromes dermatologiques

Les syndromes dermatologiques où la thérapeutique s'apparente à celle des grands brûlés devraient pouvoir bénéficier de cette thérapeutique. Nous pensons, en particulier, à « l'ébouillanté vif » du syndrome de Lyell, ainsi qu'à toute bullose étendue, presque toujours polyinfectées au moment des poussées aiguës.

2) Rickettsioses dermatologiques

Nous savons que les rickettsioses sont provocatrices de purpuras, de capillarites, de gangrènes et de nécroses cutanées, par atteinte élective de l'endothélium des petits vaisseaux. Nous connaissons mieux leur manifestation sous forme d'érythèmes violins,

en particulier de type érythème migrans de Lipschütz. Une ascension du taux des anticorps spécifiques confirme le diagnostic.

A notre connaissance sont efficaces : les tétracyclines, le chloramphénicol et la gentamycine. On peut donc prescrire, à titre curatif, une cure ordinaire d'une ampoule intra-musculaire matin et soir, pendant six jours.

3) L'érythrasma

Longtemps considéré comme une maladie mycosique, l'érythrasma est dû à une bactérie : *Nocardia minutissima*. SARKANY, GRUPPER en France, ont montré l'efficacité de l'érythromycine donnée à la dose de 1 g par jour, pendant cinq à dix jours [215, 104]. Le traitement local par l'antibiotique ne fait que stabiliser l'infection sans la guérir. La gentamycine est efficace sur le germe *in vitro*. On peut donc, chez un sujet intolérant à l'érythromycine, essayer le traitement par la gentamycine.

4) La gonococcie

Dans l'uréthrite gonococcique de contamination récente, après un rapport suspect, on préconisait un traitement par la streptomycine, antibiotique ayant la particularité d'agir sur le gonocoque et d'être impuissant sur le tréponème pâle. Ainsi se mettait-on à l'abri d'un camouflage d'une syphilis en incubation éventuelle. Mais cette pratique a été peu à peu abandonnée, le gonocoque devenant de plus en plus résistant à la streptomycine. Or, la gentamycine offrirait les mêmes propriétés que la streptomycine au moment de sa découverte. Bactéricide sur le gonocoque, elle serait inefficace sur les spirochètes, comme tous les oligosaccharides. Elle nous permettrait de remettre en pratique le principe exposé ci-dessus, cher à de nombreux vénéréologues. Le traitement minute par la kanamycine a déjà pris le relais de la streptomycine. L'utilisation de la gentamycine, pour sa toxicité bien moindre, nous paraît donc recommandable. Le traitement-minute se ferait par une seule injection intra-musculaire de 4 à 5 ampoules de gentamycine pour un individu de 70 à 80 kg. Une expertise est en cours.

E. Groll a traité 19 cas avec des doses allant de 40 à 560 mg, étalées sur un à huit jours, avec une seule rechute qui a d'ailleurs guérie par une nouvelle cure. Il est remarquable qu'un malade a été blanchi par une seule injection intra-musculaire de 40 mg de gentamycine [103].

IX. — POSOLOGIE ET VOIES D'ADMINISTRATION

La voie d'administration habituelle est la voie intra-musculaire. Dans certains cas graves, on pourra utiliser la voie intra-veineuse en perfusion dans du sérum physiologique ou du sérum glucosé isotonique. On prendra soin au démarrage de la perfusion de faire une injection dans la tubulaire, sinon le taux sérique efficace ne serait jamais atteint.

1° Posologie des malades a fonction rénale normale :

— Infections urinaires : du fait de la concentration urinaire de l'antibiotique, la posologie habituelle est de 0,4 mg/kg, deux à trois fois par jour, pendant sept à dix jours. Il est préférable d'alcaliniser les urines.

— Infections extra-urinaires : la posologie habituelle est de 0,8 mg/kg, deux à trois fois par jour, pendant sept à dix jours. On pourra aller jusqu'à 5 mg/kg/j en cas de méningites.

— Nourrissons et enfants : des doses de 1,2 à 2,4 mg/kg/j ont été utilisées avec succès sans effets secondaires.

2° Posologie des malades a fonction rénale altérée :

La rétention sérique de l'antibiotique ne devient significative que lorsque la fonction rénale tombe au-dessous de 25 % de la normale. C'est le moment où l'urée sanguine commence à monter. On administre donc une dose normale le premier jour, puis on continue les jours suivants avec une dose égale à la moitié et même moins suivant le degré d'atteinte rénale. Quand on le peut, le mieux est d'adapter la posologie en fonction de la clearance de la créatine.

Troisième partie

L'UTILISATION DE LA GENTAMYCINE LOCALE EN DERMATOLOGIE
ETUDE STATISTIQUE DE LA LITTERATURE

Nous avons vu dans la première partie qu'il était difficile de donner une définition clinique stricte à certaines dermites microbiennes. Dans les publications de la littérature, on ne sait pas très bien où commence et où s'arrête le cadre des « pyodermites » ou des « eczémas microbiens ». Nous nous en tiendrons dans notre étude statistique aux dermatoses communes bien définies, afin de garder toute leur valeur aux résultats chiffrés. Seront ainsi répertoriées, les dermatoses où fut mis en œuvre un traitement local par la gentamycine et apparaissant dans le *Tableau VI*.

I. — COMMENTAIRES DU TABLEAU VI

A) Infections primaires

1° IMPETIGO VULGARIS :

Aux subtiles spéculations clinico-étiologiques différenciant l'impétigo contagiosa bulleux de Tilbury-Fox et l'impétigo pustuleux péripilaire de Bockhart, le premier dû au streptocoque, le second au staphylocoque (SABOURAUD), DARIER apporta un terme en parlant d'impétigo vulgaire [56]. En effet, l'étude bactériologique des lésions montre dans plus de 70 % des cas un staphylocoque patho-

Tableau VI

INFECTIONS PRIMAIRES	(1)	A	B	C	D
Impétigo contagiosa	375	82 %	13 %	95 %	5 %
Ecthyma	48	56 %	25 %	81 %	19 %
Dermo-épidermites microbiennes	36	17 %	58 %	75 %	25 %
Folliculites superficielles	129	58 %	27 %	85 %	15 %
Sycosis de la barbe	99	54 %	27 %	81 %	19 %
Furonculose	44	64 %	27 %	91 %	9 %
INFECTIONS SECONDAIRES					
Eczémas infectés	140	55 %	30 %	85 %	15 %
Ulcères de jambe	93	62 %	20 %	82 %	18 %
Acnés pustuleuses ou excoriées	68	22 %	38 %	60 %	40 %
Plaies infectées	86	78 %	21 %	99 %	1 %
Plaies chirurgicales propres (prophylaxie)	40	95 %	3 %	98 %	2 %
Brûlures mineures	50	98 %	2 %	100 %	0 %

(1) = Nombre de cas traités d'après les études [99, 105, 115, 131, 179, 187]
A = Excellents résultats. Guérison en moins d'une semaine
B = Guérison en plus d'une semaine ou très nette amélioration
C = Total des bons résultats
D = Les échecs

gène, alors que les anciens donnaient leur préférence au streptocoque. L'affection est extrêmement commune chez l'enfant.

Les résultats thérapeutiques obtenus avec la crème à la gentamycine à 0,1 % semblent être optimum, utilisée de la façon suivante : application matin et soir, en prenant le soin de rompre les pstulo-bulles avec des ciseaux flambés et de déterger les croûtes mélicériques par des compresses imbibées d'acide borique à 5 % pendant quinze minutes, comme le recommandait déjà Brocq [29]. La réponse aux 375 cas traités est éloquente : 95 % de résultats

favorables dont 82 % de guérison en moins d'une semaine. Si l'on compare l'activité de cette préparation aux autres pommades antibiotiques (auréomycine, néomycine, kanamycine) ou à la vieille pâte de Dalibour, les résultats sont toujours égaux ou supérieurs. Les cas d'échecs ou de récidives sont souvent ceux où il existe un coryza chronique associé. Il est bien évident qu'il faudra le traiter de pair. D'autres fois, l'impétigo guérit en dévoilant une dermatose sous-jacente, il ne s'agissait alors que d'une impétiginisation. H.E. Schreiner signale avoir guéri en quatre jours deux pemphigus épidémiques des nourrissons, par une crème contenant 0,1 % de gentamycine et 1 % d'hydrocortisone [220].

Il est vrai que les antiseptiques liquides à base de colorants remédient à bien de nos échecs. Mais en peignant ce masque de carnaval aux enfants, les mamans sont bien tentées de passer outre notre prescription. Devant le risque mineur d'intolérance, la pommade à la gentamycine peut nous rendre de grands services.

2° L'ecthyma :

L'ecthyma est une forme clinique de l'impétigo, mais du fait de sa torpidité et de sa résistance aux traitements usuels, la plupart des auteurs lui donne une personnalité propre. Rappelons qu'il s'agit d'un impétigo profond avec effraction du derme, siégeant habituellement sur les membres inférieurs à système circulatoire déficient et survenant souvent sur un terrain carencé. Une croûte noirâtre recouvre l'ulcération et, quand la guérison arrive, elle laisse derrière elle une cicatrice gaufrée indélébile. Le streptocoque serait le plus souvent le germe causal.

Après ablation de la croûte ou cautérisation par nitratage, la pommade antibiotique donne plus de 80 % de bons résultats en dix à quinze jours de traitement. Cette réussite paraît très optimiste, quand l'on connaît le caractère rebelle de cette dermatose.

3° Les épidermo-dermites microbiennes :

Nous regroupons sous ce vocable les dermites eczématisées des membres inférieurs, les parakératoses ou eczématides et les eczémas microbiens vrais. Il est difficile de préciser le rôle exact du facteur microbien dans ces dermatoses aux frontières flottantes.

La pommade à la gentamycine donne des résultats appréciables (75 %) sur les lésions pustuleuses et impétigineuses, mais le reliquat squameux persiste et si l'on arrête là la thérapeutique, la dermatose repart de plus belle. Dans les échecs (25 %), on note l'importance des intolérances chez ces malades souvent polysensibilisés.

Kaminsky montre qu'il obtient deux tiers de guérison après des traitements longs de quatre à six semaines. La gentamycine est plus efficace que la néomycine. Le tiers restant est guéri par une association de gentamycine et de béthamétasone. Il précise que pour toute dermite, où intervient la notion d'eczématisation, il est toujours souhaitable d'associer l'antibiotique à un corticoïde [131].

4° Folliculites superficielles :

D'une extrême banalité, ces pustulettes ostio-folliculaires ne réclament un traitement que lorsqu'elles sont nombreuses et récidivantes. Aux paupières, elles donnent l'orgelet et, au cuir chevelu, elles sont prurigineuses, parfois alopéciantes. Un facteur irritatif est souvent le *primum movens* permettant à cette staphylococcie cutanée à minima de se développer.

Aux classiques attouchements à l'alcool iodé, d'autres préfèrent un topique antibiotique. La pommade à la gentamycine utilisée durant une à six semaines, avec un pic d'efficacité maximum à la deuxième semaine, a donné 95 % de résultats favorables. Barkoff insiste sur un point. La gentamycine semble faire exception à la règle, qui veut que dans de nombreux cas de folliculites du cuir chevelu, la réponse aux antibiotiques soit habituellement médiocre [9].

5° Le sycosis staphylococcique de la barbe :

Le vrai sycosis nodulaire staphylococcique de la barbe ou de la lèvre supérieure est particulièrement rebelle à la plupart des thérapeutiques. On doit le distinguer du sycosis en nappe pustuleuse, plus fréquent, qui n'est qu'une folliculite récidivante de la barbe, souvent entretenue par le « feu » du rasoir.

En se conformant aux règles d'usage : rasage électrique, suppression de foyers infectieux annexes, protection antiseptique de la peau saine, détersion des croûtes, épilation des follicules atteints, l'application biquotidienne de crème à la gentamycine à 0,1 % donne des résultats spectaculaires (81 % de succès). La majorité des succès sont obtenus pendant la deuxième semaine de traitement.

6° La furonculose :

La lecture de la littérature surprend. Plus de 90 % de bons résultats sont obtenus. Il semble qu'il faille interpréter avec circonspection ce résultat. En effet, aucun traitement externe à notre connaissance n'évite la récidive d'une poussée de furonculose, c'est-à-dire ne guérit la maladie furonculeuse. Nous croyons que ce résultat doit être appliqué au simple furoncle, non comme un traitement curateur mais protecteur, pour que le cycle de ce dernier se passe bien, dans les meilleurs délais. La pommade antibiotique utilisée à la phase initiale de la maladie pourrait-elle être abortive, comme la radiothérapie ? Nous ne le pensons pas, car le processus pathologique est trop profond et cloisonné pour être atteint par le topique. D'ailleurs, au moment des poussées, le traitement antibiotique parentéral à pris le pas sur les traitements externes et l'on pourra utiliser la gentamycine injectable, antistaphylococcique majeur.

7° Autres dermites primitives :

a) *L'érythrasma :*

Sur quelques cas traités, il est difficile de juger de l'efficacité du traitement local [99, 115, 187]. Pourtant Gould note, dans un cas présentant la maladie depuis un an, une disparition du prurit et de la desquamation au bout de douze jours de traitement. L'examen en lumière de Wood fut négatif neuf jours plus tard [99].

b) *Onyxis et périonyxis pyococciques :*

L'onyxis pyococcique dû au staphylocoque, plus rarement au streptocoque, le plus souvent accompagné de son périonyxis rouge et douloureux, laissant sourdre une sérosité ou du pus franc, devra

être distingué de l'image identique que donne le *Candida albicans*. Le traitement antibiotique à la gentamycine locale, sous doigtier la nuit, sera essayé en cas d'échec des colorants antiseptiques locaux. Ce sera par contre le traitement de choix du « green nail syndrome » dû au bacille pyocyanique [108].

c) *Pied d'athlète et eczéma du conduit auditif externe :*

Si le pyocyanique montre qu'il est l'élément causal, il ne fait aucun doute que la gentamycine locale est un bon traitement.

d) *Pyoderma gangrenosum :*

Les auteurs américains font de la gentamycine une indication dans les cas de *Pyoderma gangrenosum*. NIERMANN guérit rapidement 2 cas par ce simple traitement local [179]. Or, nous connaissons la redoutable chronicité et la résistance aux thérapeutiques de ces phagédénismes essentiels. Les Anglo-Saxons groupent sous ce vocable l'ulcère post-opératoire de Meleney, le phagénédisme géométrique de Brocq et le *Pyoderma gangrenosum* fréquemment associé à une côlite ulcéreuse (BRUNSTING). En plus de l'infection, les auteurs modernes ont montré la relative fréquence des hypogammaglobulinémies. Il nous semble donc souhaitable, une fois éliminé un phagédénisme symptomatique, d'utiliser la gentamycine locale et générale associée aux gammaglobulines.

B) Infections secondaires

Le *Tableau VI* nous montre les excellents résultats obtenus dans le traitement des eczémas infectés (85 %), des blessures et plaies souillées (99 %). Il en va de même pour la plupart des dermatoses surinfectées, telles que prurigo, lichen, herpès, zona... Nous notons aussi le résultat médiocre obtenu dans les acnés pustuleuses ou excoriées (40 % d'échecs), bien que CALAS obtienne près de 90 % de bons résultats [39]. Nous n'avons pas inclu ses malades dans notre statistique, car la plupart était soumis à un traitement antibiotique concomitant par voie générale. Nous voudrions commenter plus longuement les résultats enregistrés dans le traitement de l'ulcère de jambe et des brûlures mineures.

1° L'ulcère de jambe :

Il n'est pas dans notre propos d'étudier la pathogénie des ulcères de jambe. Nous savons cependant que l'infection est quasi constante. En pratique, ce facteur déterminant ou aggravant prend une place de premier plan dans le traitement. Comment se présente la flore microbienne de l'ulcère de jambe ? Les anciens avec Sabouraud mettaient au rang de premier coupable le streptocoque et parlaient de « chancre streptococcique ». Huriez ne le retrouve que dans près de 10 % des cas [118]. En fait, d'une part l'infection est multiple dans la moitié des cas, d'autre part trois types de germes prédominent : le staphylocoque pathogène, le pyocyanique et le proteus. Hornemann, dans une statistique portant sur 87 malades, obtient les pourcentages suivants [114] :

— staphylocoques pathogènes ..... 88 %
— bacilles pyocyaniques ..... 49 %
— proteus ..... 5 %
— divers ..... 3 %

Ces chiffres nous montre qu'il existe 45 % d'infections mixtes. Des bactériogrammes de Bazex, de Basset confirment cette tendance [12, 10]. En 1956, Huriez avait déjà signalé la poussée étonnante du bacille pyocyanique, qu'il retrouvait dans plus de 20 % des ulcères variqueux.

Peu d'antibiotiques ont le pouvoir de détruire les trois germes cités plus haut. La gentamycine fait partie de ceux-ci et a été utilisée à cette fin. Les 82 % de résultats favorables obtenus se répartissent chronologiquement de la manière suivante :

— la moitié des ulcères sont nettoyés en une semaine ;
— le tiers en deux semaines ;
— le sixième restant en trois à quatre semaines.

Cet antibiotique est nettement supérieur à tous les antibiotiques disponibles [254] : néomycine, kanamycine, bacitracine, polymyxine B..., comme nous le montre le *Tableau VII* tiré d'une étude de Weinstein [262].

Des associations d'antibiotiques peuvent avoir des effets équivalents. Bazex obtient 88 % de bons résultats avec une association

Tableau VII : Efficacité de la Gentamycine locale [262]

	Staphylocoques Aureus	Streptocoques	Pseudomonas Aeruginosa	Proteus
Néomycine	++++	+/-	+++	+++
Bacitracine	++	++	0	0
Polymyxine B	0	0	++++	+
Gentamycine	++++	++	++++	++++

de polymyxine B et de terramycine [12]. Mais il est évident qu'en multipliant les antibiotiques, on accroît le risque de sensibilisation.

Niermann recommande en traitement ambulatoire la technique du remplissage : protection de la peau saine par une crème aux corticoïdes, remplissage de l'ulcère avec une pommade à la gentamycine à 0,1 %, le tout recouvert d'une pâte neutre, le pansement étant refait deux à trois fois par semaine.

2° Les brulures dermatologiques :

Nous avons déjà abordé le problème des grands brûlés. En ce qui concerne les brûlures dermatologiques et en se référant à la technique thérapeutique de R. Vilain (pansements pro-inflammatoire et anti-inflammatoire), l'auteur vante les qualités de la néomycine. On est en droit de penser que sa proche parente, la gentamycine, possède des avantages identiques avec un spectre élargi. Ce que confirme la littérature, puisque Schreiner est frappé par les résultats spectaculaires obtenus avec la gentamycine [220]. Schmidt, sur près de 100 cas traités par application matin et soir de crème à la gentamycine, sans pansement sauf chez l'enfant, note un nettoyage de la plaie dès la douzième heure, une élimination des tissus mortifiés en trois à quatre jours, remplacés par un tissu de granulation annonçant la cicatrisation. Grâce à cette préparation, l'auteur renonce dans la plupart des cas à l'antibiothérapie par voie générale [219].

On doit ajouter à l'actif de la gentamycine topique, les résultats appréciables obtenus dans le traitement des escarres du décubitus [15] et dans les maux perforants plantaires.

II. — CONCENTRATION OPTIMUM EFFICACE

Toutes les publications font l'unanimité pour annoncer la concentration optimum efficace de 1/1.000e. Les concentrations supérieures n'améliorent pas les résultats. Ainsi M. Murray NIERMANN écrit : « Nous avons comparé l'efficacité de l'onguent de sulfate de gentamycine à 0,1 % à celle d'une préparation à 0,3 %. Nous avons effectué cette étude sur 60 malades. Les résultats sont tellement semblables qu'il nous semble qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser la préparation la plus forte : l'onguent à 0,1 % est aussi efficace que celui à 0,3 %. [179] » De même, HOUGH communique que sur 886 cas traités avec la pommade à 0,1 % et 370 cas traités avec celle à 0,3 %, la différence de résultat n'est pas significative [115].

III. — LE RISQUE DE TOXICITE PAR DIFFUSION SYSTEMIQUE

Au cours du traitement de grands brûlés, STONE n'a trouvé que 0,5 % de la gentamycine utilisée dans les urines des malades. Or, si l'on considère que l'on peut utiliser quotidiennement 100 g de crème au maximum, cela représente 0,5 mg de gentamycine absorbée, ce qui est une quantité négligeable.

Au total, aucun effet général provoqué par la gentamycine n'a été observé dans les expérimentations, en raison de sa très faible résorption à travers la peau.

IV. — PROBLEME DE LA TOLERANCE LOCALE

Au terme de cette étude de la littérature, on peut dire avec WALHIG [254] que, dans toutes les expérimentations, la gentamycine s'est montrée uniformément efficace sur près de 90 % des germes rencontrés en clinique et comparée à d'autres antibiotiques

dans la majorité des cas, elle s'est révélée bien plus efficace que la néomycine, la kanamycine, la colistine, la polymyxine B, les tétracyclines et le chloramphénicol.

Mais nous connaissons combien d'antibiotiques sont mal tolérés par la peau, à l'exemple des sulfamides, de la pénicilline, du chloramphénicol... Un problème crucial est donc celui de la tolérance cutanée.

1° Tolérance tégumentaire chez l'animal :

Après une expérimentation de cinq semaines sur le rat Wistar, Bouyard conclut dans son rapport d'expertise : « La crème gentamycine est bien tolérée par les téguments. Elle ne provoque aucune irritation ou réaction locale. Elle s'est montrée efficace dans le traitement des infections cutanées expérimentales par le staphylocoque pathogène et le *Pseudomonas æruginosa*. [23] »

Kutzche, dans une étude discriminative sur l'antibiotique et ses excipients, montre que toutes les bases testées peuvent être légèrement irritantes sur la peau du lapin. L'addition de gentamycine n'entraîne pas de modification notable. Quant au testage cutané subchronique (90 jours), quelle que soit la posologie (0,1 % à 0,5 %), il n'amène aucune intolérance [139].

Or on connaît les propriétés allergisantes de la kanamycine et de la néomycine. Etant donné la parenté de la gentamycine, des tests furent effectués sur le cobaye. Applications pendant plusieurs jours. Intervalle libre. Nouvelle application. Aucune réaction locale n'a été notée. Aucune réaction générale n'a été enregistrée, telle que chute thermique ou baisse des plaquettes sanguines. L'auteur considère l'application de gentamycine comme inoffensive.

2° Tolérance locale humaine :

Dans une étude d'expertise, Grupper [105], après de nombreux tests unitaires, réitérés et réitérés avec intervalle libre, ne voit apparaître aucune intolérance à la crème à la gentamycine à 0,1 %.

Sur le plan thérapeutique, sur plus de 1.700 cas traités, on note :

— 22 réactions irritatives ;
— 4 photosensibilisations ;
— 2 réactions eczémateuses.

Ces 28 effets secondaires, soit 1,6 %, peuvent être considérés comme un indice faible d'intolérance [115]. On doit remarquer que les 4 cas de photosensibilisation n'ont pu être reproduits par patch-tests sur peau normale après irradiation aux ultra-violets à dose subérythémateuse.

Mais fait plus troublant, les deux réactions eczémateuses se sont produites chez des patients sensibilisés antérieurement à la néomycine. Au demeurant, des sensibilités croisées avaient été rencontrées entre divers oligosaccharides : streptomycine, kanamycine néomycine... Pirila montre par les patch-tests que, sur 100 malades sensibilisés à la néomycine, vierges de contact avec la kanamycine et la gentamycine, 63 % sont sensibles à la kanamycine et 40 % à la gentamycine [195]. Si l'on se réfère à Epstein [76] qui considère que la sensibilisation à la néomycine vient en fréquence juste derrière la dermite du chêne, on est en droit de penser que la sensibilisation à la gentamycine tiendrait une place de tout premier rang, avant même que le produit ne fut commercialisé. L'expérience clinique est loin de confirmer cette déduction, puisque la plupart des auteurs qui ont utilisé le produit vantent son excellente tolérance.

Quatrième partie

A PROPOS DE 21 OBSERVATIONS PERSONNELLES

Notre expérimentation a été faite avec deux types de préparations à base de gentamycine :

— soit gentamycine en solution aqueuse dans du sérum physiologique à 0,1 %, tirée des ampoules injectables ;

— soit une crème à 0,1 % de gentamycine-base, non spécialisée en France et dont la formule suit :

— gentamycine-base (sous forme de sulfate)	0.100 g
— chlorocrésol	0.100 g
— polyéthylène-glycol 1.000 éthermono-cétylique	1.800 g
— alcool cétostéarique	7.200 g
— vaseline biologique	15.000 g
— huile de paraffine épaisse	6.000 g
— phosphate monosodique	0.300 g
— eau distillée q.s.p.	100.000 g

Le pH est compris entre 4.8 et 5.5.

Voici l'exposé de nos observations :

• OBS. N° 1 : Impétigo vulgaire

Pierre P..., six ans, présente depuis une quinzaine de jours un impétigo de type Tilbury-Fox, avec éléments disséminés sur le visage : sous-narinaires, perlèche gauche, sous le lobe de l'oreille droite, nuque, tourniole impétigineuse du pouce droit, ainsi que quelques éléments sur les bras et sur les membres inférieurs (beaucoup plus profonds). Il coexiste une rhinite croûteuse et purulente. L'enfant est traité depuis dix jours par une pâte de Dalibour, du propidon oral et un sirop antibiotique à base de cyclines, sans grande amélioration.

Le 9 novembre, nous supprimons la thérapeutique antérieure. Nous prescrivons : ablation des croûtes avec eau boriquée à 5 %, puis application de crème gentamycine, trois fois par jour, avec nettoyage du nez au sérum physiologique et application de crème. En quatre jours, la guérison est presque complète. Il ne persiste qu'un reliquat érythémateux, la perlèche fissuraire gauche et quelques éléments sur les faces antérieures des jambes. La guérison est complète en une semaine.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 2 :** Impétigo vulgaire

Sylvie P..., quatre ans, sœur du précédent, est vue le 9 novembre pour un début de contagion. Elle présente deux ou trois éléments sur la joue gauche et un élément sur l'éminence hypothénar droite. Guérison de la joue en quatre jours et de la paume de la main en une semaine, par application trois fois par jour de crème à la gentamycine.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 3 :** Impétigo de la nuque

Jean D..., huit ans, présente depuis une semaine un impétigo de la nuque avec placard de parakératose extensive vers le vertex. Sa maman n'a pas obtenu d'amélioration par des lavages au lactacid et application de talc exofène. Nous appliquons des compresses imbibées de gentamycine aqueuse à 0,1 %, humidifiées trois fois par jour. En quarante-huit heures, les pustulettes ont disparu et la guérison est complète au cinquième jour.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 4 :** Chéilite fissuraire avec placard de dermite

Paulette M..., vingt-huit ans, aide-soignante, présente depuis l'arrivée des premiers froids, une chéilite fissuraire de la lèvre supérieure avec fissure verticale douloureuse, accompagnée d'un petit placard de dermo-épidermite d'environ 1 cm^2 sur la partie cutanée avoisinante. L'application trois fois par jour de crème gentamycine permet une cicatrisation de la fissure en quarante-huit heures et *restitutio ad integrum* en quatre jours.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 5 :** Dermo-épidermite de jambes

Germaine H..., sœur M.-B., cinquante-neuf ans, obèse (130 kg), est traitée dans le Service depuis 1966 pour dermo-épidermite de jambes récidivante. Au cours de sa deuxième hospitalisation en octobre 1967, elle reçoit un trai-

tement par la gentamycine locale en pansements humides. Les résultats sont spectaculaires, mais faute de médicament (15 décembre 1967), on doit interrompre ce traitement, qui sera relayé par synalar-néomycine, qui achèvera la guérison.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 6 :** Parakératose microbienne

Serge M..., quatre ans, est atteint depuis plusieurs mois d'un intertrigo rétro-auriculaire bilatéral, sans cesse récidivant, avec parakératose et impétiginisation au niveau du cuir chevelu et du visage. Le 13 novembre, nous instituons le traitement suivant : suppression des croûtes avec de l'eau boriquée, puis application de crème gentamycine, trois fois par jour. On note rapidement une nette amélioration, mais il persiste un érythème finement squameux avec prurit. On associe alors la gentamycine à un corticoïde local. L'enfant est guéri en dix jours.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 7 :** Folliculites des cuisses

Marcel T..., vingt-sept ans, plombier, présente depuis trois semaines une folliculite pustuleuse importante des deux cuisses avec démangeaison. L'application de crème gentamycine, matin et soir, nettoie l'affection en une semaine.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. n° 8 :** Herpès impétiginisé

Marie T..., trente-deux ans, secrétaire, est atteinte depuis quatre ans d'un herpès récidivant trois à quatre fois l'an. Elle a reçu une cure de vitamine C et une vaccination antiherpétique, qui n'ont eu qu'un effet transitoire.

Le 6 novembre, elle présente un bouquet de vésicules à la lèvre supérieure avec lésions croûteuses et purulentes de surinfection. Aux dires de la malade, la résolution habituelle de la poussée se fait en dix jours en moyenne. L'application de la gentamycine crème permet une guérison en cinq jours.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 9 :** Tumeurs ulcérées d'une hématodermie

Blanche V..., soixante et onze ans, est hospitalisée dans le service depuis mai 1968 pour une hématodermie à tumeurs d'emblée. Elle a reçu plusieurs séances de radiothérapie, champ par champ. Depuis le mois de septembre, ces tumeurs prédominent au niveau du visage et des seins. Elles s'ulcèrent et se couvrent de croûtes purulentes nécrotiques, extrêmement fétides. Depuis le

1er novembre, la crème à la gentamycine est appliquée sur ces lésions. Au niveau des seins, il y a peu d'amélioration, mais l'odeur est moins nauséabonde. Sur les tumeurs du visage, l'effet semble relativement favorable en ce qui concerne la propreté et la cicatrisation des lésions.

Conclusion : *Résultat moyen.*

- **OBS. N° 10 :** Mal perforant plantaire

Joseph B..., cinquante-sept ans, maçon, entre dans le Service le 4 novembre 1968 pour mal perforant plantaire. On ne trouve pas de diabète, mais un éthylisme certain avec hépatomégalie. La lésion siège en regard du premier métatarsien droit : ulcère douloureux, petit, profond, à fond purulent et à bords hyperkératosiques. Le bactériogramme montre un bacille pyocyanique sensible à la gentamycine +++. Au traitement général, cure anti-éthyle et régime hyperprotidique. On associe un traitement local : application trois fois par jour de crème à la gentamycine à 0,1 %. Le fond se déterge assez rapidement et bourgeonne. Au quinzième jour, la cicatrisation est en bonne voie.

Conclusion : *Résultat moyen.*

- **OBS. N° 11 :** Surinfection d'un épithélioma spino-cellulaire ulcéré

Louise L..., quatre-vingt-seize ans, est hospitalisée le 26 octobre 1967 pour un épithélioma spino-cellulaire de la joue droite, apparu il y a dix-huit mois sur kératose sénile. Depuis trois mois, la tumeur a considérablement augmenté de volume : elle bourgeonne et s'ulcère. Le fond de l'ulcère est couvert d'un enduit purulent et fétide. Une séance de cobaltothérapie n'est pas supportée (malaise). On décide un traitement associant la radiothérapie et la gentamycine locales (4 décembre 1967). On constate aussitôt une nette amélioration. L'antibiotique permet un nettoyage rapide de l'ulcération, la radiothérapie faisant le reste. Le 9 janvier 1968, la malade sort de l'hôpital : sa tumeur a presque disparu avec un petit cratère central.

Conclusion : *Résultat moyen.*

- **OBS. N° 12 :** Escarre du talon gauche

Constant M..., soixante-quinze ans, retraité, subit une prostatectomie le 8 novembre 1968. Dans les suites opératoires, ce malade hypotrophique (45 kg pour une taille moyenne) fait une grande escarre des fesses qui est traitée par un lambeau de rotation et une escarre profonde du talon gauche à fond nécrotique et purulent. Au traitement général, nous adjoignons un traitement local fait de massages, nettoyage et application de crème gentamycine. Une

heure après la première application, le malade qui souffrait au point d'en être insomniaque, est apaisé. Au dixième jour, la plaie est nettoyée, l'ulcère se comble, mais la cicatrisation n'avance pas.

Conclusion : *Résultat moyen.*

- **OBS. N° 13 :** Plaie nécrosée. Préparation à la greffe

Pierre M..., cinquante-sept ans, ouvrier agricole, est renversé le 5 novembre 1968 par un tracteur. A son entrée à l'hôpital, il présente de nombreuses plaies : plaie faciale avec rupture du nerf facial, plaie du creux axillaire droit, plaie de l'aine droite en lambeau avec perte de substance (10 sur 15 cm) et deux petites plaies du mollet gauche. Les sutures initiales se nécrosent et la lésion de l'aine devient purulente. On traite alors avec la gentamycine topique, une fois par jour à partir du 23 novembre. Le 30 novembre, la plaie est propre, bourgeonnante, prête à recevoir sa greffe.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 14 :** Eczéma constitutionnel surinfecté

Vincent B..., sept ans, est vu le 7 novembre 1968 pour un eczéma avec prurit violent, au niveau des creux poplités et des plis du coude. Il s'agit d'un eczéma constitutionnel apparu dans la première année de la vie, alternant avec des crises d'asthme et récidivant aux inter-saisons. Il est très amélioré depuis deux ans par des cures de gammaglobulines. Nous prescrivons dans un premier temps de désinfection la crème à la gentamycine. En moins de huit jours, nous avons raison de l'infection. On traite alors les lésions lichénifiées résiduelles par la goudroline.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 15 :** Ulcère de jambe

Julia L..., soixante-douze ans, diabétique, amputée du M.I.D. en 1966 pour artérite, est hospitalisée dans le Service le 2 août 1968 pour un énorme ulcère de la jambe gauche, faisant le tour du membre, avec mise à nu des tendons en arrière, pus verdâtre et fétide. Pourtant le bactériogramme répond : staphylocoque pathogène, uniquement sensible à la céporine ++. La malade est mise au traitement habituel + polymyxine B, bacitracine et païkinase. Le 10 septembre 1968, devant le peu d'amélioration, on essaie la gentamycine associée à la trypsine. Le traitement sera poursuivi jusqu'à la mi-novembre : l'ulcère est propre, les pertes de substances se comblent, mais la cicatrisation n'est qu'amorcée. La malade sort sur sa demande.

Conclusion : *Résultat moyen.*

• OBS. N° 16 : Ulcères de jambe

Yvonne P..., soixante-douze ans, présente depuis 1940 de petits et multiples ulcères de jambe, récidivants. Elle est hospitalisée le 4 octobre 1968 pour ulcère sur chaque jambe. Le traitement habituel, auquel on ajoute la gentamycine aqueuse, permet la guérison complète de l'un d'eux en quinze jours. L'autre est en bonne voie.

Conclusion : *Bon résultat.*

• OBS. N° 17 : Ulcères de jambe

Ernestine T..., soixante-seize ans, asthmatique, entre dans le Service le 10 septembre 1968 pour vastes ulcères des deux jambes. La malade reçoit le traitement de routine avec un antibiotique local : la gentamycine. Mais le 24 septembre, la patiente fait une dermite du décolleté, dont on rend responsable l'antibiotique. On remplace alors la gentamycine par polymyxine B-framycétine. Au cours du mois d'octobre, de nombreux incidents viennent émailler le tableau : pneumopathie aiguë, purpura, intolérance aux tétracyclines. Les ulcères s'en ressentent et ne s'améliorent pas. Le 23 octobre, devant la persistance de l'infection, on demande un bactériogramme qui montre un staphylocoque pathogène, framycétine 0, polymyxine B 0, mais gentamycine +++. On remet la malade à la gentamycine. Aucune dermite n'apparaît (*a posteriori*, elle serait due à l'hémoclar). En moins de dix jours, les ulcères se nettoient. La cicatrisation est presque complète le 23 novembre 1968.

Conclusion : *Bon résultat.*

• OBS. N° 18 : Ulcères de jambe

Louise G..., soixante-dix-huit ans, diabétique, entre dans le Service le 25 octobre 1968 pour deux vastes ulcères de la jambe droite. Celui du bas date de 1965. Celui du haut de 1967. De nombreux traitements ambulatoires n'ont jamais permis d'obtenir une cicatrisation. Le bactériogramme montre un staphylocoque pathogène, avec bacitracine ++, gentamycine + et polymyxine B = 0. La malade est mise au traitement habituel + gentamycine locale. Le 18 novembre 1968, devant l'insuccès de la thérapeutique, on remplace la gentamycine par la païkinase bacitracine.

Conclusion : *Echec.*

• OBS. N° 19 : Ulcères de jambe

Marcelle B..., soixante-huit ans, est hospitalisée le 18 septembre 1968 dans un état de dénutrition extrême, avec plusieurs ulcères de jambe coalescents, n'ayant cessé de récidiver depuis l'âge de vingt-six ans. Le staphylocoque

trouvé dans les lésions résiste à tous les antibiotiques, sauf à la gentamycine et à la rifomycine. On applique la gentamycine et les plaies se détergent bien, mais la cicatrisation est extrêmement lente avec tendance à un bourgeonnement intense. Après deux mois de traitement, il reste beaucoup à faire.

Conclusion : *Résultat moyen.*

- **OBS. N° 20** : Ulcères de jambe

Jean L..., quatre-vingt-quatre ans, entre dans le Service le 24 juin 1968 pour des ulcères de jambe bilatéraux, récidivant depuis 1943. Le prélèvement bactériologique montre un pyocyanique, uniquement sensible à la gentamycine. Il est mis au traitement classique associé à l'antibiotique local. Un état pyrétique fait instituer un bref traitement interne par la gentamycine injectable. En quinze jours, on assiste à un remarquable nettoyage des ulcères, puis l'état restera stationnaire en ce qui concerne la cicatrisation.

Conclusion : *Bon résultat.*

- **OBS. N° 21 :** Ulcère de jambe

Marie G..., soixante-quatorze ans, concierge, présente un ulcère de la jambe droite récidivant depuis douze ans. Elle est hospitalisée le 23 septembre 1968. Jusqu'au 4 octobre, elle reçoit : bains de permanganate, colorants et païkinase bacitracine. La polymyxine B, utilisée du 4 octobre au 21 octobre, n'est pas plus satisfaisante. Un prélèvement fait le 21 octobre montre un staphylocoque pathogène, polymyxine B + et gentamycine +++. Les pansements biquotidiens avec une solution aqueuse à 0,1 % de sulfate de gentamycine ont un effet spectaculaire : l'ulcère est vite propre et la cicatrisation s'amorce. En moins d'un mois, l'ulcère se ferme, alors qu'il était resté stationnaire le mois antérieur.

Conclusion : *Bon résultat.*

* *

Au total, de nos observations limitées en nombre et par extrapolation, on obtient les résultats suivants :

— Bons résultats ..... 67 %
— Résultats moyens ..... 28 %
— Echecs ..... 5 %

On ne peut attacher de valeur à ces chiffres que dans la mesure où ils sont en concordance avec les publications de la littérature mondiale.

CONCLUSIONS GENERALES

A la lumière de notre modeste expérience et avec l'acquis tiré de la littérature mondiale, on peut donc émettre les conclusions suivantes.

Les dermatoses infectieuses microbiennes primitives ou secondaires, pour lesquelles le traitement local est essentiel, représentent une proportion importante de la consultation d'un dermatologue. Pour les traiter avec bonheur, en prévenir les récidives ou le passage à la chronicité, il est nécessaire d'avoir une connaissance élémentaire des moyens de défense naturelle de la peau, afin d'en favoriser l'épanouissement maximum. Parfois, une recherche bactériologique s'imposera avec son corollaire : un antibiogramme.

Après avoir rappelé les caractéristiques de la gentamycine injectable, nouvel antibiotique à large spectre, nous avons essayé d'en apprécier les qualités, en tant que topique. Au cours de ce travail, trois problèmes furent constamment à notre esprit :

1° La tolérance.

2° La création de résistances bactériennes.

3° L'efficacité de l'antibiotique.

1° La tolérance :

Malgré les publications pessimistes de certains auteurs, en particulier sur des sensibilisations croisées avec les autres oligosaccharides, l'expérience clinique montre un très faible indice d'intolérance. Le seul cas (n° 17) où nous ayons soupçonné une sensi-

bilisation à la gentamycine n'était en fait pas dû à l'antibiotique, mais à une thérapeutique concomitante. Au total, avec la plupart des auteurs, ayant souvent une expérience de plusieurs années, nous pouvons vanter l'excellente tolérance de la gentamycine.

2° La création de résistances bactériennes :

Notre seconde préoccupation était décisive pour l'utilisation non restrictive d'une telle thérapeutique : ne doit-on pas redouter la création de résistances bactériennes indésirables pour un antibiotique majeur et souvent exclusif ?

Sur le plan doctrinal, l'école française aurait tendance à réserver cette thérapeutique comme moyen ultime à des états infectieux gravissimes.

Sur le plan des faits, la résistance chromosomique à la gentamycine est minime et la résistance extra-chromosomique, si elle existe, n'a pas encore fait la preuve de son importance clinique.

3° L'efficacité de l'antibiotique :

Bactéricide sur la plupart des « germes problèmes », l'efficacité de la gentamycine ne fait aucun doute. Utilisée systématiquement sur toute pyodermite, elle s'est pratiquement avérée toujours égale ou supérieure aux autres antibiotiques connus. Le personnel soignant nous a paru fréquemment enthousiasmé par l'utilisation de notre thérapeutique. C'est un signe qui ne nous semble pas négligeable.

En ce qui concerne les dermatoses microbiennes primitives, nous pensons que les indications majeurs sont :

— l'ecthyma ;
— les folliculites ;
— le sycosis de la barbe.

On doit attendre 80 % de guérison en moins de dix jours. L'impétigo vulgaire pourrait devenir une indication en cas d'échecs d'autres thérapeutiques plus simples. Pour ce qui est des dermo-épidermites microbiennes, nous avons obtenu un bon résultat, mais nous savons la propension vers la récidive de telles dermatoses.

Sans que nous en ayons l'expérience, nous avons émis des doutes sur les résultats très ambitieux que nous annonce la littérature dans le traitement de la furonculose.

Quant aux dermatoses secondairement infectées, nous hésitons à utiliser un antibiotique local dans les eczémas infectés, quoique les résultats soient bons : les eczémateux sont sujets par excellence à des polysensibilisations.

A l'analyse de la littérature, la gentamycine locale serait l'antibiotique de choix dans le traitement des brûlures. En plus de l'effet antibiotique sur ces plaies polyinfectées où le pyocyanique est quasi toujours présent, la gentamycine aurait un effet antitoxinique. Souvent, elle permettrait de s'abstenir d'un traitement antibiotique par voie générale.

Les plaies infectées, les larges plaies promises à une greffe secondaire, les dermatoses virales surinfectées, les escarres, les ulcérations survenant sur tuméfactions : épitheliomas, hématodermies, mycosis fongoïdes, tireront un bénéfice certain de la gentamycine.

Enfin, un des problèmes thérapeutiques qui nous a le plus préoccupé, a été celui des ulcères dits « variqueux ». Notre expérience se limite à 7 cas, mais nous avons relevé 93 cas dans la littérature. Bien évidemment, nous n'attendons pas la guérison complète d'une telle pratique. Nous n'attendons que le nettoyage de l'infection, d'autant plus qu'un bactériogramme initial nous aura montré la fréquence de polyinfections, où prédominent le staphylocoque doré, le proteus et le bacille pyocyanique. Or, nous savons que la gentamycine est le seul antibiotique actuellement connu, agissant à la fois sur ces trois germes. Le nettoyage de 8 ulcères sur 10 en moins de deux semaines est à considérer comme un résultat de tout premier plan.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DEGOS

le Recteur de l'Académie de Paris :
Vu et Permis d'imprimer,
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. Albach (R.A.). — A comparison of *in vitro* drug sensitives of entamoeba which grow at 37°C and at a room temperature. (*Am. J. Trop. Med.*, 15, 855-859, novembre 1966.)

2. Albores (J.M.) et coll. — The use of gentamicin in pediatrics. (*La Prensa Medica*, Argentine.)

3. Altemeier (W.A.) et coll. — The early treatment of burns. (*Paper presented N.Y. Acad. Sci.*, octobre 1966 ; — Abs. M. Sc., 18 : 28, février 1967.)

4. Altucci (P.) et coll. — Gentamicin, antibacterial activity *in vitro* and clinical studies. (*Chemotherapia*, 10 : 320-321, n° 5, 1965-1966.)

5. Appel. — Oxytetracycline-polymyxine B ointment in skin infections. (*Antib. and Chemotherapy*, vol. 3, n° 2, 1258, décembre 1953.)

6. Arnaud (R.) et coll. — Recherche d'une activité *in vitro* et *in vivo* de la gentamycine sur le *Mycobacterium tuberculosis*. (*Revue de Tuberculose et de Pneumologie.*)

7. Avakian (S.). — An experimental study of the present sensitivity of staphylococci to neomycin in dermatology. (*Dmer. Wschr.*, 153/37, 1025-1032, 1967.)

8. Barber (M.) et coll. — Activity of gentamicin against pseudomonas and hospital staphylococci. (*Brit. M.J.*, 1 : 203-205, janvier 1966.)

9. Barkoff (J.R.). — Topical gentamicin sulfate in dermatologic practice. (*Rocky Mountain M.J.*, 63 : 34-37, avril 1966.)

10. Basset (A.). — Expertise clinique d'une crème à la gentamycine à 0,1 %. (1966.)

11. Bastin (R.) et coll. — Les maladies infectieuses en 1967. (*Revue du Praticien*, tome XVII, n° 18, 2541-2565, juin 1967.)

12. Bazex (A.) et coll. — Utilisation d'une nouvelle pommade dermique dans le traitement des plaies infectées. (*Rev. Méd. Toulouse,* III : 731-734, octobre 1967.)

13. Becke (R.F.). — Topical dermatological therapy with a new antibiotic sulfate. (*M.J. Australia,* 838-839, mai 1966.)

14. Bauer (K.M.). — On the therapy of infections of the urinary tract with the broad spectrum antibiotic gentamicin. (*Med. Welt.,* 14 : 908-914, avril 1967.)

15. Bendy (R.H.) et coll. — Rapport entre les résultats de la numération bactérienne au niveau des plaies et la guérison des ulcères du décubitus : effet de la gentamycine topique. (*Read Before the American Society for Microbiology,* 26-28 octobre 1964 ; — *Antim. Ag. and Chemot.,* 147-155, octobre 1966.)

16. Bergonzelli (V.) et coll. — Considerations on the toxic infection of burns. (*Minerva Chir.,* 20 : 368-372, mai 1965.)

17. Bertoye (A.) et coll. — Pathologie infectieuse et antibiothérapie : la gentamycine. (*La Vie Médicale,* 48, n° 13, 1967.)

18. Beurey (J.) et coll. — Septicémie à *Proteus vulgaris* : complication grave d'un ulcère de jambe. (*Bull. Soc. de Dermato. et Syph.,* 71/2 : 239-242, mars 1964.)

19. Bjornberg (A.) et coll. — Comparaison between betamethasone-17-valerate with gentamicin and fluocinolone acetonide with neomycin on infected eczema. (*Dermato. Wschr.* et *Acta Dermato-Venereol.,* 44 : 333, 1964.)

20. Black (J.) et coll. — Pharmacology of gentamicin, a new broad spectrum antibiotic. (*Antim. Ag. and Chem.,* pp. 138-147, 1963.)

21. Bodian (E.L.). — Gentamicin sulfate. A new potent topical antibiotic. (*VI^e Conférence Interscientifique sur les Agents Antimicrobiens et la Chimiothérapie,* 26-28 octobre 1966 ; — *Curr. Therap. Res.,* 8 : 575-580, décembre 1966.)

22. Bour (H.). — Infections à pyocyanique. (*Revue du Praticien,* XII, n° 17, 1853-1854, 1962.)

23. Bouyard (P.). — Rapport d'expertise toxicologique et étude des propriétés bactériologiques de la gentamycine. (Novembre 1964.)

24. Boyce (J.M.). — Gentamicin, laboratory results against urinary tract isolates. (*Brit. J. Clin. Pract.,* 22 : 197-200, mai 1968.)

25. Brayton (R.G.) et coll. — Gentamicin in gram-negative urinary and pulmonary infections. (*Arch. Int. Med.*, 114 : 205-212, août 1964.)

26. Breakey (A.S.). — Gentamicin sulfate for bacterial infections of the eye. (*Eye, Ear, Nose Throat Mont.*, 46 : 1499-1502, décembre 1967.)

27. Brette (R.). — La gentamycine injectable. (*Rapport d'Expertise Clinique* avril 1965, et *Rapport Complémentaire*, juillet 1965.)

28. Brizuela (W.). — A study of the sensivity of *Pseudomonas æruginosa* to gentamicin. (*El Medico Practico*, n° 261 : 9-10 octobre 1966.)

29. Brocq (L.). — Traité élémentaire de dermatologie pratique (Octave Doin édit., 1907.)

30. Brun (J.). — Expérimentation d'un nouvel antibiotique : la gentamycine. (*Rapport d'Expertise Clinique*, juillet 1966.)

31. Brun (J.) et coll. — La gentamycine en pneumologie. Etude clinique et bactériologique. (*Lyon Médical*, 47, 1967.)

32. Bruni (L.) et coll. — L'associazione betamethasone valerianato-gentamicina solfato nel trattamento delle dermatosi infiammatorie. (*Minerva Dermato.*, 43, n° 2 : 89-96, février 1968.)

33. Bulger (R.G.) et coll. — Laboratory and clinical studies of gentamicin. A new broad-spectrum antibiotic. (*Ann. Int. Med.*, 59 : 593-604, novembre 1963.)

34. Bulger (R.G.). — Gentamicin and ampicillin : synergism with other antibiotics. (*Am. J.M. Sc.*, 246 : 717-726, décembre 1963.)

35. Bunn (P.). — New antimicrobial agents in the management of acute and chronic bacterial diseases of the respiratory tract. (*Abs. Dis. Chest.*, 50 : 560, novembre 1966.)

36. Buré (A.). — La gentamycine. Contribution à l'étude de son activité antibactérienne. (*Thèse*, Paris, 1968.)

37. Burrows (D.). — Therapeutics. (*Brit. J. Dermato.*, 862 : 130-132, février 1968.)

38. Burtenshaw. — In Degos, p. 4, 1945.

39. Calas (E.). — Intérêt thérapeutique d'une crème à la gentamycine dans les pyodermites et les acnés microbiennes. (*Communication à la Filiale Marseillaise de la Société Française de Dermato. et Syph.*, mars 1968.)

40. Camacho (B.S.). — Gentamicin sulfate in the treatment of pyoderma.

41. Camacho (B.S.). — El valerato de betametasone y el sulfato de gentamicina en el tratamento de algunas dermatosis. (*Semana Med.*, 48 : 79, 1966.)

42. Casemore (D.P.). — Gentamicin as a bactericidal agent in virological tissue cultures. (*J. Clin. Path.*, 20 : 298-299, 1967.)

43. Chabbert (Y.A.) et coll. — Transmissible resistance to six groups of antibiotics in salmonella infections. (*Antim. Ag. Chemoth.*, pp. 380-383, 1965.)

44. Chabbert (Y.A.). — Bacterial resistance to gentamicin : chromosomal and extrachromosomal. (*Symposium sur la Gentamycine*, Paris, janvier 1967.)

45. Chernovsky. — Green nails. Importance of *Pseudomonas æruginosa* in onychia. (*Arch. of Dermato.*, 88 : 543, 1963.)

46. Cherry (J.D.). — Treatment of urinary tract infections in children. (*Wisconsin M.J.*, 64 : 292-293, 299, août 1965.)

47. Chisholm (G.J.) et coll. — Distribution of gentamicin in body fluids. (*Brit. Med. J.*, 2 : 22-24, 1968.)

48. Cocchi (P.) et coll. — In vitro, sensitivity of *Pseudomonas æruginosa* to gentamicin. (*Minerva Ped.*, 17 : 866-868, avril 1965.)

49. Collier et coll. — Gentamicin stability in solution. (*Current News in Dermat.*, 135, octobre 1967.)

50. Compère. — Contribution à l'étude de l'antibiothérapie et de la corticothérapie locales en dermatologie. (*Thèse*, Rennes, 1961.)

51. Coppi (F.) et coll. — Remarks on the use of gentamicin in urinary infections. (*Minerva Med.*, 95 : 42, 211, novembre 1967.)

52. Cox (C.E.) et coll. — Efficacy of gentamicin in treatment of chronic urinary infections. (*Antim. Ag. and Chem.*, 6 : 169-171, 1966.)

53. Cramer (F.K.) et coll. — The therapeutic value of gentamicin in pyogenic infections of the external eye. (*Department of Ophtalmology, Rivadia Hospital.*)

54. Curtis (J.R.) et coll. — Parenteral administration of gentamicin in renal failure. Patients undergoing intermittent haemodialysis. (*Brit. Med. J.*, 2 : 537-539, 1967.)

55. Danel (J.L.). — A propos d'un nouvel antibiotique d'action prédominante sur les germes gram négatif. (*Expertise Clinique et Progrès Médical.*)

56. Darier (M.J.). — Dermatologie. Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée. Tome XXI. (Paris, A. Maloine et fils édit., 1923.)

57. Darrel (J.H.) et coll. — Dosage of gentamicin for pseudomonas infections. (*Brit. Med. J.*, 2 : 535-537, 1967.)

58. Davies (J.) et coll. — Misreading of RNA codewords induced by aminoglycoside antibiotics. (*Molec. Pharmaco.*, 1 : 93-106, juillet 1965.)

59. Degos (R.). — Dermatologie (2 tomes). (Editions Médicales Flammarion, 1953.)

60. Degos (R.). — Les érythrodermies primitives streptococciques de l'adulte. (*Thèse*, Paris, 1933.)

61. De Haen (P.). — Antibiotics, new and old. (*M. Sc.*, 18 : 20, 22, 27, janvier 1967.)

62. Desmonts (J.M.) et coll. — La gentamycine en réanimation. A propos de 30 observations. (*Travail de la Clinique Chirurgicale de l'Hôpital Beaujon, Service du Professeur Baumann.*)

63. Deweck (L.). — Etude sur l'allergie à la pénicilline. Les tests cutanés dans l'allergie à la pénicilline. (*Dermatologica*, vol. 125, 283-301, 1962.)

64. Diez (E.) et coll. — Nueva experienca congentamicina. (*Prensa Med.*, Argentine, 54 : 321, 1967.)

65. Dimitrov (D.I.). — A study on some chemotherapeutical and pharmacological properties of gentamicin. (*Antibiotiki*, 10 : 1019-1023, novembre 1965.)

66. D'Oelsnitz (M.). — Expertise clinique de la gentamycine injectable. (1967.)

67. D'Oelsnitz (M.) et coll. — Essai d'un nouvel antibiotique, la gentamycine injectable, en thérapeutique pédiatrique. (*Médecine Infantile.*)

68. Donoso (P.) et coll. — Gentamicin sulfate and neomycin in acute diarrhea in infants. (*Rev. Chil. Pediat.*, 37 : 589-596, août 1966.)

69. Ducassou (J.) et coll. — La gentamycine en urologie. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 20 février 1968.)

70. Dufour. — Expérimentation d'un nouvel antibiotique : la gentamycine injectable. (*Rapport d'Expertise Clinique*, juin 1966.)

71. Duperrat (B.). — Précis de dermatologie. (Masson et Cie édit., 1959.)

72. Duperrat (B.) et coll. — Les infections à pyocyanique en dermatologie. (*Bull. de Dermato. et Syph.*, pp. 255-259, 1966.)

73. Eickoff (T.C.) et coll. — Changing susceptibility of meningococci to antimicrobial agents. (*New England J. Med.*, 272 : 395-398, février 1965.)

74. Eickoff (T.C.) et coll. — The klebsiella-eterobacter-serratia division : biochemical and serologic characteristics and susceptibility to antibiotics. (*Ann. Int. Med.*, 65 : 1163-1179, décembre 1966.)

75. Epstein (E.). — Y a-t-il une allergie croisée entre la streptomycine et la dihydrostreptomycine ? Remarque sur l'allergie croisée unilatérale. (*Zeit. Schrift. Haut. und Gsch.*, 36 : 305-312, 1964.)

76. Epstein (E.). — Détection de la sensibilisation à la néomycine. Une comparaison des techniques de testage. (*Arch. of Dermato.*, vol. 91, n° 1 : 50-53, janvier 1965.)

77. Escarzaga (T.E.) et coll. — Trial of a new antibiotic, gentamicin. *In vitro* studies. (*Revista Medicina*, 46 : 280-285, juin 1966.)

78. Farah (F.S.) et coll. — The treatment of pyoderma with gentamicin. (*Brit. J. Dermato.*, 79 : 85-88, février 1967.)

79. Fasano (V.A.). — Gentamicin in the treatment of infections complicating neurosurgery and neurotraumatology. (*Symposium sur la Gentamycine*, Paris, janvier 1967.)

80. Fasano (V.A.) et coll. — Gentamicin in the treatment of infections of neurosurgery. (*Minerva Med.*, 58, suppl. 95, 41213, novembre 1967.)

81. Fasquelle (R.). — Eléments de bactériologie médicale. (Editions Médicales Flammarion, 1959.)

82. Fattah (A.A.) et coll. — Treatment of pyogenic skin infections with topical gentamicin. (*Chemotherapy*, Basel, 13 : 81-89, 1968.)

83. Felmeister (A.). — Recents antibiotics. (*Chain Store Age*, 42 : 114, 117, 125, septembre 1966.)

84. Finegold (S.M.) et coll. — Necrotizing pneumonitis and empyema due to microaerophilic streptococci. (*New England M.J.*, 273 : 462-468, août 1965.)

85. Flandre (O.) et coll. — Etude expérimentale de la néphro-toxicité de la gentamycine chez le rat. (*Symposium sur la Gentamycine*, Paris, janvier 1967.)

86. Fongi (E.) et coll. — Utilidad della gentamicina en el tratamiento de las infecciones urinarias. (*Med. Panama*, 23 : 155-164, septembre 1965.)

87. Freymuth (F.). — Contribution à l'étude de la promotion hospitalière de *Pseudomonas æruginosa*. (*Thèse*, Paris, 1968.)

88. Fuchs, Trangatt. — Die antibakterielle behandlung therapieresistenter chronischer pyelonephritiserkrankungen mit gentamycin. (*Internat. Cong. of Chemotherapy,* Vienna, pp. 175-182, juin 167.)

89. Furgiuele (F.P.) et coll. — Pseudomonas infections of the rabbit cornea treated with gentamicin : a preliminary report. (*Am. J. Ophtalmo.,* vol. 60, n° 5 : 818-822, novembre 1965.)

90. Furgiuele (F.P.). — Ocular penetration and tolerance of gentamicin. (*Am. J. Ophtalmo.,* 64 : 421-426, septembre 1967.)

91. Gailloud (C.) et coll. — Topical treatment in ophtalmology with a new antibiotic : gentamicin. (*Ophtalmo. Clinic of the University of Lausanne.*)

92. Gentamycine. — In *Canada Med. Ass. J.,* 97 : 129-130, juillet 1967.

93. Gentamicin. — To day's drugs. (*Brit. M.J.,* 1 : 158-159, janvier 1967.)

94. Gentamicin sulfate. — *S. Afr. Med. J.,* 42 : 1, janvier 1968.

95. Gentamicin. — Garamycin, ,a new topical antimicrobial drug. (*Med. Lett. Drugs Ther.,* 9 : 33-34, mai 1967.)

96. Gingell (J.C.) et coll. — Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. (*Brit. M.J.,* 2 : 19-22, 1968.)

97. Goldberg (I.H.). — Mode of action of antibiotics. Drugs affecting nucleic acid and protein synthesis. (*Am. J. Med.,* 39 : 722-752, novembre 1965.)

98. Gougerot (H.). — Dermatologie. (*Les Précis Pratique,* pp. 227-266, Librairie Maloine, 1950.)

99. Gould (A.H.). — Le sulfate de gentamycine, un nouvel antibiotique topique contre la pyodermite. (*Cutis,* 2 : 104-107, février 1966.)

100. Goulden (S.A.). — Antibiotics. (*Mfg. Chemist.,* 36 : 45-48, avril 1965.)

101. Graber (C.D.). — *In vitro* sensitivity of bacterial flora from burned patients to gentamicin sulfate. (*Antim. Ag. Chemoth.,* pp. 161-163, 1963.)

102. Grau (H.R.). — Gentamicin therapy for pseudomonal control in a 50 % third degree burn. (*Paper presented Sixth Intersc. Conf. on Antim. Ag. and Chem.,* octobre 1966.)

103. Groll (E.). — Clinical experience with gentamicin. (*Symposium sur la Gentamycine,* Paris, janvier 1967.)

104. Grupper (C.). — Traitement de l'érythrasma par le stéarate d'érythromycine. (*Bull. de Dermato. et de Syph.,* pp. 67-69, 1963.)

105. Grupper (C.). — Rapport d'expertise clinique de la gentamycine, crème à 0,1 %. (Hôpital Saint-Louis, 1966.)

106. Guibert (J.). — Nouveaux antibiotiques antistaphylococciques. (Recueil périodique. *E.M.C.*, « Maladies infectieuses et parasitaires », n° 54, 8991, N.10, décembre 1966.)

107. Halasa (A.H.). — Gentamicin in the treatment of bacterial conjunctivitis. (*Am. J. Ophtalmo.*, 63 : 1699-1702, juin 1967.)

108. Hall (J.H.) et coll. — *Pseudomonas æruginosa* in dermatology. (*Archives of Dermatology*, 97 : 312, n° 3, mars 1968.)

109. Harrison (G.M.) et coll. — Evaluation of garamycin in the management ofpseudomonas infection in the respiratory tract. (*Abs. of Papers*, Philadelphia, pp. 64-65.)

110. Helfand (A.E.) et coll. — A new broad-spectrum antibiotic for infected podiatric lesions. (*J. of the Am. Podiatry Ass.*, juillet 1968.)

111. Hepding (L.). — Experimentelle Untersuchungen über ein neues antibioticum : gentamycin. (*Arzneimittel Forsch.*, 16 : 1-11 janvier 1966.)

112. Hjorth (N.) et coll. — Differences in the sensitizings capacity of neomycin in creams and in ointments. (*Brit. J. Dermato.*, 80 : 163, mars 1968.)

113. Hoeprich (P.D.). — Grouping of gram negative bacteria and susceptibility to antimicrobial agents. (*Antim. Ag. and Chemoth.*, pp. 412-417, 1965.)

114. Hornemann (M.). — Traitement de l'ulcère de jambe avec la gentamycine. (*Müncher Med. Wochenschrift*, 108 : 1923-1925, 1966.)

115. Hough (C.E.) et coll. — Traitement de la pyodermite avec le sulfate de gentamycine. Revue d'un essai clinique. (*Clinical Med.*, 73 : 55-58, juillet 1966.)

116. Houghton (G.W.). — The use of gentamicin for preoperative preparation of the large bowel. (*Med. J. Aust.*, 1 : 796-799, mai 1968.)

117. Huriez (C.) et coll. — Résultats thérapeutiques de l'application locale de polymyxine B sur diverses ulcérations. (*Bull. de Dermato. et Syph.*, pp. 528-531, 1958.)

118. Huriez (C.) et coll. — Le traitement des ulcères de jambe. (*Revue Médicale Française*, n° 7, 36 : 417-427, 1958.)

119. Innis (W.E.) et coll. — Studies on the effect of gentamicin on *Proteus vulgaris*. (*Canada J. Microbiol.*, 13 : 243-246, février 1967.)

120. Ito (Y.) et coll. — Thin layer-chromatography of the basic water-soluble antibiotics. (*J. Antibiotics,* 17 : 218-219, septembre 1964.)

121. Jackson (G.G.). — Laboratory and clinical investigation of gentamicin. (*Symposium sur la Gentamycine,* Paris, janvier 1967.)

122. Jackson (G.G.). — Current therapeutics : gentamicin. (*Practitioner,* 198 : 855-866, juin 1967.)

123. Jadassohn. — Schéma des pyodermites exogènes. (1934.)

124. Jao (R.L.) et coll. — Asymptomatic urinary-tract infection with *Shigella sonnei* in a chronic fecal carrier. (*New England J. Med.,* 268 : 1165-1168, mai 1963.)

125. Jao (R.L.) et coll. — Clinical experience with gentamicin in gram-negative infections. (*Antim. Ag. Chemot.,* pp. 148-152, 1963.)

126. Jao (R.L.) et coll. — Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. (*J.A.M.A.,* vol. 189, n° 11 : 817-822, septembre 1964.)

127. Jawetz (E.). — Polymyxus, colistin, bacitracin, ristocetin and vancomycin. (*Ped. Clin. N. Am.,* 15 : 85, 1968.)

128. Jedlickova (Z.) et coll. — A study of the effect of gentamicin on *Pseudomonas æruginosa* (sensitivity testing and electron microscopy). (*J. Hyg. Epid. Microb. and Immunol.,* Prague, 10 : 178-79, 1966.)

129. Jones (R.J.) et coll. — Prophylaxis and therapy for *Pseudomonas æruginosa* infection with carbenicillin and with gentamicin. (*Brit. Med. J.,* 3 : 79-82, 1967.)

130. Kagan (B.N.) et coll. — Antibiotic sensitivity and pathogenicity of L-phase variants of staphylococci. (*Antim. Ag. Chemoth.,* pp. 517-521, 1963.)

131. Kaminsky et coll. — Essai clinique du sulfate de gentamycine dans des cas de lésions dermatologiques dues à des pyogènes. (*El Med. Pratico,* 243, juin 1965.)

132. Kanee (B.). — Gentamicin sulfate in the treatment of skin infection due to *Ærobacter ærogenes.* (*Applic. Ther.,* 9 : 927-929, novembre 1967.)

133. Kayser (F.H.) et coll. — Bakterielle endokarditis durch einen *Actino bacillus.* (*Deutsche Med. Wochnschr.,* 92 : 21-23, janvier 1967.)

134. Kirshbaum (A.) et coll. — Outline of details for official microbiological assays of antibiotics. (*J. Pharm. Sc.,* 56 : 511-515, avril 1967.)

135. Klein (J.O.) et coll. — Gentamicin : activity *in vitro* and observations in 26 patients. (*Am. J.M. Sc.,* 248 : 528-544, novembre 1964.)

136. Klinke (E.) et coll. — Au sujet de l'utilisation de la gentamycine en dermatologie. (*Med. Welt.*, 1884-1887, 1966.)

137. Kobyletzki (D.). — Experimental investigations on the diaplacental passage of gentamicin. (*Int. Cong. of Chemotherapy*, p. 245, juin 1967, Vienna.)

138. Kunin (C.M.). — Bacterial infections of the urinary tract. (*Current Therap.*, pp. 364-367, 1965.)

139. Kutzsche (A.) et coll. — The compatibility of gentamicin cream. (*Arzneimittel Forschung*, 16 : 1-14, janvier 1966.)

140. Landes (E.). — Lokale Anwendung von Gentamicin in der dermatologie. (*Internat. Congr. of Chemotherapy*, Vienna, pp. 679-682, juin 1967.)

141. Larson (D.) et coll. — Current trends in the care of burned patients. (*Am. J. Nursing*, 67 : 319-327, février 1967.)

142. Lemercier (M.) et coll. — Gentamicin as a current antibiotherapeutic agent in general surgery. (*Symposium International sur la Gentamycine*, Paris, pp. 101-111, janvier 1967.)

143. Lesbre (J.-P.). — Un nouvel antibiotique : le sulfate de gentamycine. (*Travail fait dans le Service du Professeur Mériel, à Toulouse.*)

144. Lindberg (A.) et coll. — Treatment of chronic pyelonephritis with gentamicin. (*Acta Path. Microb. Scand.*, 66 : 286, n° 2, 1966.)

145. Lipton (J.H.). — Gentamicin in gram-negative infections of the urinary tract. (*Antim. Ag. Chemoth.*, 6 : 172-174, 1966.)

146. Livingood (C.S.) et coll. — Cutaneous pyogenic infections. (*Arch. of Dermato.*, 69 : 43, 1954.)

147. Loianno (R.). — Experiencia clinica con un nuevo antibiotico : sulfato de gentamicina. (*Dia Med.*, 38 : 840-843, septembre 1966.)

148. Louria (D.B.). — Bacterial and fungal superinfection. (*Acad. Med. New Jersey*, 12 : 58-63, mars 1966.)

149. Luedemann (G.M.) et coll. — Taxonomy of gentamicin-producing micromonospora. (*Antim. Ag. Chemoth.*, pp. 116-124, 1963.)

150. Lunquist (P.G.) et coll. — Preliminary studies of the ototoxic effect of gentamicin. An electron microscopal and electrophysiological study. (*Symposium sur la Gentamycine*, Paris, janvier 1967.)

151. Mac Bryde (V.E.). — Comparison of tube and plate methods for testing combinations of antibiotics against *Hæmophilus influenzæ*. (*Antim. Ag. Chemoth.*, pp. 267-272, 1965.)

152. Mac Donald (S.J.) et coll. — Gentamicin in chronic renal failure. (*Symposium sur la Gentamycine,* Paris, janvier 1967.)

153. Mac Millan (B.G.) et coll. — Use of topical silver nitrate mafenide and gentamicin in the burn patient. A comparative study. (*Arch. Surg.,* Chicago, 95 : 472-481, septembre 1967.)

154. Maddin (W.S.) et coll. — The basic mecanisms of action of several dermatological drugs. (*Australian College of Dermatology,* p. 14, 1967.)

155. Maehr (H.) et coll. — The separation and differenciation of the gentamicin complex. (*J. Chromato.,* 30 : 572-578, octobre 1967.)

156. Maehr (H.) et coll. — The chemisty of the gentamicin. Characterization and gross structure of gentamicin A. (*J. Am. Chem. Soc.,* 89 : 6787-6788, décembre 1967.)

157. Magnuson (R.H.) et coll. — Gentamicin sulfate in external eye infections. (*J.A.M.A.,* 199 : 427-428, février 1967.)

158. Martin (C.M.). — Proper uses of antibiotics, in particular the new antibiotics. (*Bull. Acad. Med. New Jersey,* 12 : 49-57, mars 1966.)

159. Martin (C.M.) et coll. — Initial presumptive therapy for serious acute gram-negative rod infections : preliminary report of a controlled clinical trial. (*Trans. N.Y. Acad. of Sc.,* pp. 589-605, mars 1967.)

160. Martin (J.E.). — *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorroeæ* from penicillin treatment failures. (*Antim. Ag. Chemoth.,* pp. 366-368, 1965.)

161. Martin (W.J.). — Newer antimicrobial agents having current or potential clinical application. (*Med. Clin. N. Am.,* 48 : 252-292, mars 1964.)

162. Martin (W.J.). — Antibacterial management of infections due to gram-negative bacilli. Introduction, pathogens, and use of streptomycin, dihydrostreptomycin, neomycin, kanamycin and gentamicin. (*Minnesota Med.,* 49 : 835-840, mai 1966.)

163. Maviglio (P.). — Un nuovo antibiotico per la cura degli ustionati. (*Policlinico,* vol. 72, n° 34, p. 1155, août 1965.)

164. Mazzei (E.). — Nuestra experiencia clinica con gentamicina. (*La Prensa Med. Argentina,* 52 : 41, 1965.)

165. Melo (D.) et coll. — Evaluation comparée de l'activité antibiotique de la gentamycine et de la néomycine dans les gastro-entérites infantiles. (*Rapport à la Schering Corporation,* 1965.)

166. Meyer-Rohn (J.). — Experimentelle und Klinische Untersuchungen zur erfassung resistenter staphylokokkenstämme mit, fucidin, staphylomycin und gentomycin. (*Internat. Cong. of Chemotherapy,* Vienna, pp. 139-142, juin 1967.)

167. Milanesi (G.) et coll. — Studies on the mechanism of action of gentamicin. Effect on protein synthesis in cell-free extracts of *Escherichia coli.* (*Biochemistry,* 5 : 3926-3935, décembre 1966.)

168. Milian (G.). — L'infection cutanée. (*Nouvelle Pratique Dermatologique,* t. IV, p. 23, Masson et Cie édit., 1936.)

169. Mitsuhashi (S.) et coll. — Drug resistance of entero bacteria. Distribution of R factors in gram-negative bacteria from clinical sources. (*J. Bact.,* 9 : 1242-1245, avril 1967.)

170. Morris (R.). — Skin and eye infections at a summer resort : treatment with a new antibiotic, gentamicin. (*Rapport Clinique,* Lavalette, New Jersey.)

171. Muggia (A.) et coll. — Tratamento de las diarreas agudas del lactante con un nuovo antibiotico : sulfato de gentamicina. (*Rev. Chil. Pediat.,* 37 : 615-620, août 1966.)

172. Muller (F.E.). — Gentamicin in the treatment of pseudomonas infections complicating burns. (*Symposium sur la Gentamycine,* Paris, janvier 1967.)

174. Nadal (C.). — La flore microbienne des ulcères de jambe. (*Thèse,* Paris, 1958.)

175. Naval (N.C.I.). — Clinical experience with gentamicin. A new ophtalmic antibiotic preparation. (*M.D.J.,* vol. XIV, n° 10, pp. 642-644, octobre 1965.)

176. Nealon (D.A.) et coll. — Antimicrobial susceptibility patterns of strains of enteropathogenic *Escherichia coli* isolated in the New Orleans area. (*Antim. Ag. Chemoth.,* pp. 289-297, 1965.)

177. Newman (R.L.) et coll. — Intrathecal gentamicin in treatment of ventriculitis in children. (*Brit. Med. J.,* 2 : 539-542, 1967.)

178. Niermann (M.M.). — Topical treatment of pyoderma with gentamicin sulfate a new antibiotic. (*Abs. Intern. Pharm. Abst.,* 1 : 80, janvier 1964.)

179. Niermann (M.M.). — Treatment of pyogenic skin infections with topical gentamicin. (*Illinois Med. J.,* 125 : 672, décembre 1966.)

180. Nishimura (H.) et coll. — Some laboratory data of gentamicin. (*Annual Report of Shionogi Research Lab.*, Japan, 14 : 218-221, 1964.)

181. Nord (N.M.) et coll. — Comparative acute toxicity of four drugs. A study of neomycin, gentamicin, kanamycin and dihydrostreptomycin. (*Arch. Intern. Med.*, Chicago, 119 : 493-502, mai 1967.)

182. Nunnery (A.W.) et coll. — Gentamicin : laboratory and clinical studies in infants and children. (*Paper presented 4th Int. Congr. Chemoth. and 5th Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemotherapy*, octobre 1965.)

183. Nunnery (A.W.) et coll. — Clinical pharmacology of antimicrobial agents in infancy and childhood. (*Abs. South. M.J.*, 59 : 1468, décembre 1966.)

184. Nürnberg (E.). — Galenic considerations concerning a new cream preparation. (*Arzneimittel Forschung*, 16 : 148, janvier 1966.)

185. Oden (E.M.) et coll. — Microbiological assay of gentamicin. (*Antimicrob. Ag. Chem.*, pp. 8-13, 1963.)

186. O'Grady (F.) et coll. — Screening of antibacterial agents for *in vivo* activity against pseudomonas infections. (*Post Grad. Med. J.*, 13, suppl. 43 : 72-73, mars 1967.)

187. Olansky (S.). — Topical therapy of pyodermas due to resistant bacterial strains. (*Cutis.*, 2 : 674-676, septembre 1966.)

188. Panero. — La gentamycine dans le traitement des entérites infantiles aiguës. (*Minerva Pediat.*, 17 : 1-11, 1965.)

189. Perlman (D.) et coll. — Antibiotic control of mycoplasma in tissue culture. (*Appl. Microb.*, 15 : 82-85, janvier 1967.)

190. Piccini (F.). — Pharmacological report on gentamicin. (*Summary of Personal Communication*, mars 1966.)

191. Pillsbury (D.M.) et coll. — Dermatology. (Philadelphia, Saunders Company, 1956.)

192. Pines (A.) et coll. — Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections. (*Brit. Med. J.*, 2 : 543-545, 1967.)

193. Pirila (V.) et coll. — Sensibilisation aux antibiotiques du groupe de la néomycine. (*Acta Dermato. Vener.*, 46 : 489-496, 1966.)

194. Pirila (V.) et coll. — Douze ans de sensibilisation à la néomycine en Finlande. (*Acta Dermato. Vener.*, 47 : 919, 1967.)

195. Pirila (V.) et coll. — Exemple de sensibilisation croisée à la néomycine. Sensibilisation secondaire à la gentamycine. (*Dermatologica,* 136 : 321-324, 1968.)

196. Pittman (M.A.) et coll. — Use of gentamicin sulfate for preoperative bowel sterilisation. (*Antimic. Ag. and Chemot.,* pp. 160-163, 1964.)

197. Poilleux (F.). — Rapport d'expertise clinique de la gentamycine injectable. (Mai 1966.)

198. Poilleux (F.) et coll. — La gentamycine, nouvel antibiotique. Son utilisation en chirurgie. (*La Presse Médicale,* n° 31, pp. 1611-1612, juin 1967.)

199. Pousse (G.P.). — Essais de la gentamycine dans le traitement des infections urinaires. (*J. d'Urologie.*)

200. Praingy. — Contribution à l'étude des infections à proteus. (*Thèse,* Paris, 1962.)

201. Primavesi (C.A.). — Bacteriological investigations with gentamycine. (*Therapie der Gegenwart.,* 105, n° 9, 1172-1179, 1966.)

202. Pulaski (E.J.). — Common bacterial infection. Pathophysiology and clinical management. (Philadelphia, Saunders Company, 1964.)

203. Rabinovitch (S.) et coll. — Preliminary report on *in vitro* and clinical studies with gentamicin. (*Antimicrob. Ag. and Chemoth.,* pp. 164-168, 1963.)

204. Rechniewski (C.) et coll. — Nuestra experienca clinica con gentamicina. (*Prensa Med.,* 52 : 41-42, janvier 1965.)

205. Reiffers (J.) et coll. — De l'emploi d'un nouvel antibiotique à large spectre : la gentamycine. Clinique dermatologique de Krefeld. (*Med. Welt.,* 17 : 663-667, mars 1966.)

206. Rizzi (V.). — Expériences cliniques de l'usage de la gentamycine dans les brûlures. (*Minerva Med.,* 57 : 3961-3968, novembre 1966.)

207. Reinharez. — Importance de l'antibiothérapie locale par une nouvelle association à large spectre dans le traitement des ulcères de jambe. (*La Vie Médicale,* pp. 981-988, juillet 1964.)

208. Rodman (M.J.). — Drug for urinary tract infections. (*R.N.,* 28 : 61-66, 87, 90, 93-94, août 1965.)

209. Rollo (I.M.). — Antibacterial chemotherapy. (*Ann. Rev. Pharmacol.,* 6 : 209-230, 1966.)

209 *bis.* Rosaschino (F.) et coll. — La gentamicina nella terapia delle infezioni de germi gram negativi del neonato e del lattente. (*A paraître.*)

210. Rosenthal (S.M.). — Local and systemic therapy of pseudomonas septicemia in burned mice. (*Ann. Surg.,* 165 : 97-103, janvier 1967.)

211. Rosselet (J.P.) et coll. — Isolation, purification and characterisation of gentamicin. (*Antim. Ag. Chemoth.,* pp. 14-16, 1963.)

212. Rubenis (M.) et coll. — Laboratory studies on gentamicin. (*Antig. Ag. Chemoth.,* pp. 153-156, 1963.)

213. Rye (M.) et coll. — Microbiologic and election microscopic study of the effect of gentamicin on *Pseudomonas æruginosa.* (*Cesk. Epiderm.,* 16 : 52-57, janvier 1967.)

214. Sacquepée et coll. — L'infection à proteus des plaies de guerre. (*C.R. Soc. de Biologie,* p. 944, 1918.)

215. Sarkany. — Erythrasma. Commun bacterial infection of the skin. (*J.A.M.A.,* 177 : 130-132, 1961.)

216. Sanford (J.P.). — *Pseudomonas æruginosa.* (*Med. Treatment,* 1189-1190, septembre 1966.)

217. Sarre (S.G.) et coll. — Mode of action of gentamicin. (*Trans. N.Y. Acad. of Sc.,* pp. 575-578, mars 1967.)

218. Scheffner (C.P.) et coll. — The separation and differentiation of the gentamicin complex. (*Proc. Cong. on Antibiotics,* Prague, juin 1964, pp. 15-19, 420-423.)

219. Schmidt (K.R.). — Traitement des brûlures par la gentamycine. (*Med. Welt.,* 2084-2086, 1966.)

220. Schreiner (H.E.). — La gentamycine, nouvel antibiotique à large spectre pour traitement local. (*Therapie Woch.,* 16-35 : 1151-1153, 1966.)

221. Schwann. — Contribution à l'étude du *Proteus vulgaris.* (*Thèse,* Paris, 1966.)

222. Scolari (E.G.) et coll. — Classification des pyodermites. (*XXXVII*[e] *Congrès de la Société Italienne de Dermato. et Syph.,* mai 1950.)

223. Shallard et coll. — Bacterial colonization of burns. (*Med. J. Austr.,* 2 : 1160, 1967.)

224. Shibata (K.) et coll. — Gram negative bacilli infection in the surgical field. (*Internat. Congres. of Chemotherapy,* Vienna, pp. 235-236, juin 1967.)

225. Shimizu (K.). — Clinical experience with gentamicin injectable. (*Symposium sur la Gentamycine,* Paris, janvier 1967.)

226. Simon (H.J.). — Streptomycin, kanamycin, neomycin and paromomycin. (*Pediat. Clin. N. Am.,* 15, 73, 1968.)

227. Smith (D.H.). — R-factor-mediated resistance to new aminoglycosides antibiotics. (*Lancet,* 1 : 252-254, février 1967.)

228. Smith (I.M.) et coll. — Testing antibiotics and chemotherapeutic agents. (*J. Iowa M. Soc.,* 56 : 368-378, avril 1966.)

229. Stone (H.H.) et coll. — Experiences of the use of gentamicin sulfate ointment. (*Antim. Ag. and Chemoth.,* pp. 156-159, 1964.)

230. Stone (H.H.) et coll. — The mecanism and treatment of verdoglobinuria in *Pseudomonas sepsis.* (*Surgical Forum,* 15 : 48-49, 1964.)

231. Stone (H.H.). — The green urine syndrome : an ominous manifestation of pseudomonas toxemia. (*Bull. Univ. Clin.,* 3 : 81-86, avril 1964.)

232. Stone (H.H.) et coll. — Gentamicin sulfate in the treatment of *Pseudomonas septis* in burns. (*Surg. Gynec. and Obst.,* 120 : 351-352, février 1965.)

233. Stone (H.H.). — Pseudomonas toxemia of burns, its origin, significance and control. (*J.M.A. Georgia,* 54 : 277, août 1965.)

234. Stone (H.H.). — Review of *Pseudomonas sepsis* in thermal burns : verdoglobin determination and gentamicin therapy. (*Ann. Surg.,* 163 : 297-305, février 1966.)

235. Stone (H.H.) et coll. — Respiratory burns : a correlation of clinical and laboratory results. (*Ann. Surg.,* 165 : 157-168, février 1967.)

236. Stone (H.H.). — Use of gentamicin sulfate in burn therapy. Sixt national burn seminar. (*J. Traum.,* 7 : 109-110, janvier 1967.)

237. Stone (H.H.). — Gentamicin sulfate in the treatment of extra-urinary infections due to gram-negative bacteria. (*Southern. Med. J.*)

238. Storck (H.) et coll. — Thrombocyte reduction as an aid to diagnosis of allergy. (*I. Int. Allergiekongr.,* 739 : 25-29, 1951.)

239. Summerlin (W.T.) et coll. — Gentamicin sulfate therapy of experimentally induced pseudomonas septicemia. (*J. Traum.,* 6 : 233-238, 1966.)

240. Sureau (B.) et coll. — Etat état des infections à proteus et leur traitement. (*La Revue du Praticien,* tome XVI : 1115-1122, mars 1966.)

241. Sweedler (D.R.) et coll. — Laboratory and clinical studies of gentamicin. (*Antim. Ag. Chemoth.*, pp. 157-160, 1963.)

242. Swin. — *Pseudomonas æruginosa* infections in a skin ward. (*Trans. St John's Hosp. Dermat. Soc.*, 53/1 : 75-79, 1965.)

243. Taplin (D.). — The use of gentamicin in mycology media. (*J. Invest. Dermato.*, 45-46 : 549-550, 1965.)

244. Thieffry (J.-B.) et coll. — Essai thérapeutique en pédiatrie d'un nouvel antibiotique : la gentamycine. (*Médecine Infantile*, 6 : 2-8, juin 1968.)

245. Tonkin (M.). — Percutaneous absorption of a corticoid (betamethasone valerate) in combinaison with an antibiotic (gentamicin). (*S. Afr. Med. J.*, Johannesburg, 40 : 1071-1072, décembre 1966.)

246. Touraine (A.). — Dermatoses dues à des cocci. (*E.M.C.*, « Dermatologie », 1955.)

247. Truchot (R.). — La gentamycine injectabel en pathologie biliaire et digestive. (*Le Journal de Médecine de Lyon*, mars 1968.)

248. Turner (J.S.) et coll. — Use of gentamicin in preparing the chronically infected ear for tympanoplastic surgery. (*Southern Med. J.*, 59 : 94-97, janvier 1966.)

249. Van die Redaksie. — Editorial, gentamicin sulfate. (*South. Afric. Med. J.*, p. 1, janvier 1968.)

250. Vic-Dupont. — Intérêt de la gentamycine. (*Entretiens de Bichat*, « Thérapeutique », 1968.)

250 *bis*. Vic-Dupont et coll. — Place actuelle de la gentamycine en pathologie infectieuse. Bilan de dix-huit mois d'utilisation à la clinique des maladies infectieuses. (*Presse Médicale*, 27 : 1307-1310, juin 1968.)

251. Vymola (F.) et coll. — Correlation of *in vitro* effect to gentamicin with other antibiotics. (*Intern. Cong. of Chemotherapy*, Vienna, pp. 35-37, juin 1967.)

252. Wagman (G.H.) et coll. — Regeneration of antibiotic activity by deacetylation of N-acetyl derivatives of deoxystreptamine-containing antibiotics. (*J. Med. Chem.*, 7 : 800-801, novembre 1964.)

253. Wagman (G.H.) et coll. — A chemically defined fermentation medium for the growth of micromonospora purpurea. (*Biotechnol. and Bioeng.*, 8 : 259-273, 1966.)

254. Wahlig (H.). — Efficacité antimicrobienne de la gentamycine. (*Ther. D. Geger. W.*, 1407-1416, 1966.)

255. Wahlig (H.). — Influence on bacteria respiration by gentamicin. (*Internat. Cong. of Chematherapy,* Vienna, p. 339, juin 1967.)

256. Waksman (S.A.). — Neomycin. Its nature and practical application. (Baltimore, The Williams and Wilkins Company, p. 153, 1958.)

257. Waisbren (B.A.). — The proof of efficacy of antibiotics. (*Am. J.M. Sc.,* 250 : 406-423, octobre 1965.)

258. Wally (S.E.). — Control of a severe soft tissue infection by prolonged gentamicin treatment. (*Paper presented 6th Intersc. Conf. Antim. Ag. and Chemoth.,* octobre 1966.)

259. Walter (A.M.) et coll. — Gentamicin. Antibiotika-Fibel. (*Antibiotika und Chemotherapie,* Stuttgart, G. Thieme Verlag, pp. 471-476, 1965.)

260. Weinstein (M.J.) et coll. — Gentamicin, a new antibiotic complex from micromonospora. (*J. Med. Chem.,* 6 : 463-464, juillet 1963.)

261. Weinstein (M.J.) et coll. — Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. (*Antimicrob. Ag. and Chemotherapy,* pp. 1-7, 1963.)

262. Weinstein (M.J.) et coll. — Biological properties of gentamicin A. (*Antim. Ag. Chemoth.,* pp. 816-820, 1965.)

263. Weinstein (M.J.) et coll. — Toxicity of acetylated gentamicin and neomycin. (*Antim. Ag. Chemoth.,* pp. 227-231, 1965.)

264. Weinstein (M.J.) et coll. — Experimental background and bacteriology of gentamicin. (*Symposium sur la Gentamycine,* Paris, janvier 1967.)

265. Weinstein (M.J.) et coll. — Biological activity of the antibiotic compounts of the gentamicin complex. (*J. Bact.,* 94 : 789-790, septembre 1967.)

266. Weitgasser (H.). — The treatment of superinfected dermatoses with hydrocortisone-gentamicin ointment. (*Berufsdermatosen,* 309-313, 1966.)

267. Weitgasser (H.). — Clinical and microbiologic investigations with the new broad-spectrum antibiotic gentamicin. (*Graz. Hau. Tartz.,* 18-8 : 370-373, 1967.)

268. Werner (D.J.) et coll. — Clinico pathologic conference. (*Texas Med.,* 63 : 88-95, février 1967.)

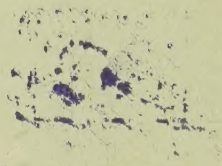
269. White (A.). — The use of gentamicin as a nasal ointment. (*Am. J. Med. Sc.,* 248 : 52-55, juillet 1964.)

270. White (A.). — *In vitro* activity of gentamicin. (*Antim. Ag. Chemoth.,* pp. 17-19, 1963.)

271. White (J.R.) et coll. — Streptomycinoid antibiotics : synergism by puromycin. (*Science*, 146 : 772-774, novembre 1964.)

272. Williams (J.D.). — Trial of five antibacterial creams in the control of nasal courage of *Staphylococcus aureus*. (*Lancet*, 2 : 390-392, août 1967.)

273. Wolf (N.) et coll. — Antibiotic control of post-irradiation deaths in mice due to *Pseudomonas æruginosa*. (*Fed. Proc.*, 23 : 571, mars 1964.)

274. Young (L.S.) et coll. — Gentamicin in the treatment of severe hospital-acquired gram-negative infections. (*Trans. N.Y. Academy of Science*, pp. 579-588, mars 1967.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIV[e]